

Veränderungen des Hämoglobingehaltes, der Zahl der
Erythrozyten und der eosinophilen Granulozyten bei
kranken Kindern während der Adaptationsphase an
der Nordsee.

vorgelegt von

Inge Bise

1972

Aus dem Kinderkrankenhaus Seehospiz
"Kaiserin Friedrich", Norderney
(Chefarzt: Prof. Dr. W. Menger)

Veränderungen des Hämoglobingehaltes, der Zahl der
Erythrozyten und der eosinophilen Granulozyten bei
kranken Kindern während der Adaptationsphase an
der Nordsee.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der
Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

vorgelegt von
Inge Bise
aus Bad Kreuznach
Mainz 1971

Dekan: Professor Dr.med. Dr.med.dent.

W. Ketterl

Referent: Professor Dr.med. W. Menger

Koreferent: Professor Dr.med. U. Köttgen

Tag der münd-

lichen Prüfung: 11. Februar 1972



gesamtherstellung

ditters bürodienst

mainz



INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	Seite 1
LITERATUR	Seite 2
MATERIAL UND UNTERSUCHUNGSVORGANG	Seite 18
EIGENE ERGEBNISSE	Seite 22
DISKUSSION	Seite 36
ZUSAMMENFASSUNG	Seite 43
LITERATURVERZEICHNIS	Seite 45

I. Einleitung

Zahlreiche Autoren (GOETERS 1954, MENGER 1961, SCHULTZE 1958 und 1960) vertreten seit Jahren die Meinung, daß die Klimatherapie an der Nordsee große Erfolge in der Behandlung von Luftwegs- und Hautkrankheiten zu verzeichnen hat.

MENGER (1964) wies nach, daß während der Behandlung in einer Klimakur 90% seiner Asthmapatienten und 80% seiner Patienten mit Neurodermitis und der Kombination Asthma + Neurodermitis symptomfrei entlassen werden konnten.

Dieser Kureffekt wird u.a. ungewohnten Klimaeinflüssen, die Reaktionen im Körper an Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel hervorrufen, zugeschrieben.

Zur Überprüfung dieser Ansichten soll in meiner Arbeit die Auswirkung des Nordseeklimas auf Erythrozyten, Hämoglobin und eosinophile Granulozyten untersucht werden.

II. Literatur

Die Blutmenge des Menschen beträgt ca. 10% des Körpergewichtes. Das Blut besteht aus der Blutflüssigkeit (Blutplasma) und den körperlichen Elementen, welche in die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die farblosen Blutkörperchen (Leukozyten), die Blutplättchen (Thrombozyten) und die Blutstäubchen (Hämokonien) unterteilt werden (WATZKA, S.82).

Im Rahmen dieser Arbeit sollen nur die korpuskularen Elemente besonders berücksichtigt werden und von diesen wiederum nur die Erythrozyten - und damit verbunden Hämoglobin und Färbeindex - und ein Teil der Leukozyten, die eosinophilen Granulozyten, weil bei diesen durch eine Klimatherapie Veränderungen zu erwarten sind.

1. Die Erythrozyten

Die Erythrozyten machen etwa 40-50% der Gesamtblutmenge aus (WATZKA, S.83). Ihre Regeneration erfolgt beim Erwachsenen ausschließlich im roten Knochenmark. Dort gehört etwa ein Viertel aller Zellen zur Erythropoese, deren Vorformen als Nester zusammenliegen. Ein solches Erythropoese-nest, ein "Erythron", enthält meist alle Reifungsformen der Erythropoese nebeneinander (BÜCHNER).

Die Erythrozyten sind, um ganz für Stoffwechselfunktionen zu Verfügung zu stehen, kernlos und besitzen durch ihre bikonkave Scheibenform eine

außerordentlich große Oberfläche, die insgesamt 3000qm beträgt. Damit haben sie zur Erfüllung ihrer Aufgaben eine geradezu ideale Gestalt (STURM, S.90).

2. Das Hämoglobin

Das Hämoglobin, das neben dem Chlorophyll "die zweitinteressanteste Substanz der Welt" ist (HENDERSON), vereint in sich die Fähigkeit, sowohl Sauerstoff als auch Kohlensäure zu transportieren. Es besteht aus dem Eiweißanteil Globin, einem basischen, an Lysin, Arginin und Histidin reichen Protein, an dem pro Molekül 4 Farbstoffgruppen, Häm genannt, hängen.

Bei 100 mm Hg Sauerstoffdruck, wie er normalerweise in den Lungenalveolen des im Tiefland lebenden Menschen herrscht, ist das Hämoglobin als Oxyhämoglobin zu etwa 95% sauerstoffgesättigt. Bei sinkendem Sauerstoffdruck im Gewebe wird O_2 abgegeben, so daß die Sauerstoffsättigung des reduzierten Hämoglobins im venösen Blut bis auf 67-75% absinkt (STURM, S.90f).

Die Bildung des Hämoglobins beginnt bereits in dem Proerythroblasten. In dem reifen Erythrozyten ist es in das Stroma eingelagert, das protoplasmatische Gerüst des Erythrozyten. Es stellt etwa 28% der Masse eines Erythrozyten

dar und insgesamt 16% des Blutgewichtes
(WATZKA, S.84).

3. Der Färbeindex

Zur Beurteilung, ob der einzelne Erythrozyt einen normalen Hämoglobingehalt besitzt, dient der sog. Färbeindex, der gewonnen wird als Quotient aus

$$\frac{\text{Hämoglobingehalt (in \% der Norm)}}{\text{Erythrozytengehalt (in \% der Norm)}}$$

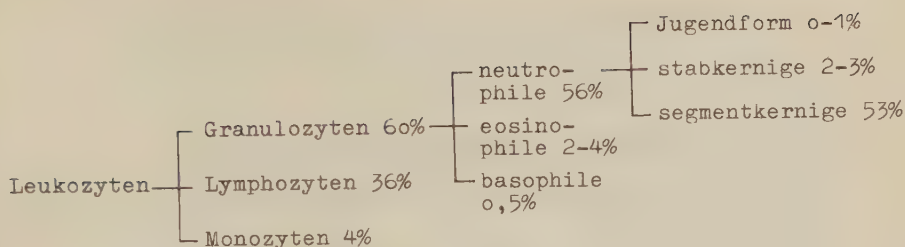
Zu seiner Ermittlung sind nötig:

- a. Eine Zählung der roten Blutkörperchen
(5 000 000 im mm³ werden dabei als 100 % gesetzt) und
- b. eine Hämoglobinbestimmung des gleichen Blutes.
16 g Hämoglobin in 100 cm³ Blut gelten als 100 % (REIN SCHNEIDER).

Der normale Färbeindex beträgt somit 1,0. Ein Wert unter 1,0 zeigt, daß der einzelne Erythrozyt hämoglobinärmer ist als normal, ein Wert über 1,0, daß der einzelne Erythrozyt hämoglobinreicher ist als normal (STURM, S.90).

4. Die eosinophilen Granulozyten

Die Leukozytenzahl im mm³ Blut beträgt 6000 - 10 000. Folgende Tabelle gibt ihre prozentuale Verteilung wieder (WATZKA, S.88):



Auch nach SCHULTEN (S.298), OPITZ u. SCHMITZ und HEILMEYER haben die Eosinophilen einen Anteil von 2 - 5% an der Gesamtleukozytenzahl. Sie sind etwa 14μ groß. Ihr Zelleib enthält grobe, stark lichtbrechende, mit Eosin gut anfärbbare Körnchen. Der Kern ist meist segmentiert und besteht in der Mehrzahl der Zellen aus zwei runden, etwa gleich großen Teilen, die durch einen feinen Faden verbunden sind. Die Regeneration der eosinophilen Granulozyten geschieht normalerweise ausschließlich im Knochenmark. Zweifellos stammen sie von den eosinophilen Myelozyten (SCHULTEN, S.290).

Die Funktionen der eosinophilen Granulozyten sind im einzelnen noch nicht restlos geklärt: KRESS (S.442f) vertritt die Ansicht, daß die acidophile Granula Fermentsysteme enthalte, deren Aufgabe die Unschädlichmachung hochmolekularen artfremden Eiweißes sei, insbesondere die

Verarbeitung anaphylaktischer und allergischer Antigene, aber auch körpereigener Zerfallsprodukte. Eosinophile Granulozyten fänden sich als zellige Infiltrate im Bereich allergischer Reaktionen (Antigeninjektion) und frischer Gewebsuntergänge.

STURM (S.97) schreibt, daß die Eosinophilen Histamin und Antigen binden und damit Dämpfung und Lokalisierung der humoralen Folgeerscheinungen allergischer Prozesse bewirken, besonders bei Überschwemmung mit Histamin.

Die bisher aufgeführten Bestandteile des Blutes können durch verschiedene Faktoren, die im folgenden kurz dargestellt werden sollen, mehr oder weniger stark beeinflußt werden:

- 1.) Alter
- 2.) Geschlecht
- 3.) Krankheit
- 4.) Klima
- 5.) Jahreszeit
- 6.) Strahlung
- 7.) Balneologie - Thalassotherapie

ad 1. Alter

Folgender Auszug aus der Tabelle "Normalwerte bei gesunden Kindern" nach SALOMONSEN gibt Auskunft über die Verteilung des Hämoglobins, der

Erythrozyten und der eosinophilen Granulozyten
in Abhängigkeit vom Alter der Kinder.

	Neuge- borenes	Säugling	Klein- kind	Schul- kind	Erwachsene
Hämoglobin g/100 ml Blut	22,4-19,2	16-12,8	12,8-13,6	12,8-15,2	13,6-16
Hämoglobin in % der Norm	140-120	100-80	80-85	80-95	85-100
Erythrozyten Mill/mm	6,0-5,0	5,0-4,0	4,0-4,5	4,0-5,0	4,5-5,0
Eosinophile	1,5-4	2-5	← bis 5 →		

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, daß im Klein-
kind- und Schulkindalter nur geringe Schwankungen
in dem Hämoglobingehalt, in der Erythrozyten- und
Eosinophilenzahl auftreten.

Auch KLEINAUER gibt ähnliche Werte an:

Die Erythrozytenzahl beträgt bei Kindern im Al-
ter von 2 - 14 Jahren 4,6 - 4,8 Millionen.

Schwankungen bis zu $\pm 10\%$ können als physiolo-
gisch angesehen werden.

Der Hämoglobingehalt beträgt bei Kindern von:

- 1 Jahr : 12,0 g/100 ml = 75 %
- 4 Jahren : 12,8 g/100 ml = 80 %
- 6- 8 Jahren : 13,4 g/100 ml = 84 %
- 9-10 Jahren : 14,0 g/100 ml = 87,5 %

Für eosinophile Granulozyten geben o.g. Autoren keine Differenzen für das Alter von 3 - 14 Jahren an.

ad 2. Geschlecht

Nach KLEINAUER lassen sich Differenzen zwischen Knaben und Mädchen bis zur Pubertät nicht nachweisen.

ad 3. Krankheit

Infektionskrankheiten bewirken im allgemeinen eine unspezifische Reizung des hämopoetischen Systems, wobei es zu einer in Phasen ablaufenden Ausschwemmung erst von Neutrophilen, dann von Monozyten und letztlich von Lymphozyten kommt. Einer ungleichen und schwankenden Vorphase mit örtlich ausgelösten Verteilungs- und Ausschwemmungsleukozytosen folgt dabei:

- a. die neutrophile (lympho- und eosinopenische) Kampfphase,
- b. die monozytäre Abwehr- und Überwindungsphase und letztlich
- c. die lymphozytär - eosinophile Heilphase.

Die myeloische Reaktion (a) scheint dabei sympathicoton (ergotrop), die lymphozytär eosinophile (c) vagoton (trophotrop) gesteuert, vermutlich durch in der Milz und Leber gebildete humorale "Hämatopoetine", wobei die Leber einen die Myelopoese im Knochenmark fördernden und die

Milz einen hemmenden Wirkstoff produzieren
(KRESS, S.445)

ad 4. Klima

Bevor die klimatischen Einflüsse auf die Erythrozyten, das Hämoglobin und die eosinophilen Granulozyten diskutiert werden sollen, ist es angebracht, kurz den Begriff "Klima" zu erklären.

Wetter ist der augenblickliche Zustand der Atmosphäre über einem Ort, Witterung erfaßt großräumig das Wetter mehrerer Tage, und unter Klima wird die Gesamtheit der meteorologischen Erscheinungen, welche den mittleren Zustand der Atmosphäre an irgend einer Stelle der Erdoberfläche und in einem gegebenen Zeitraum charakterisieren, verstanden.

Die für das Seeklima wichtigsten Faktoren mit ihren Charakteristika sind (MENGER 1968):

Ausgeglichene Temperaturen durch die Nähe der großen Wassermasse, etwas höherer relativer Feuchtigkeitsgehalt der Luft als im Binnenland, während absolut kaum Unterschiede bestehen.

Die Windgeschwindigkeit ist durch die Lage der Inseln vor der Küste höher als auf dem Festland, die Windrichtung ist vorherrschend West/Nordwest, die Strahlung ist intensiver als über dem Festland, besonders über Industriegebieten, da sie

nicht durch Luftverunreinigungen verringert wird. Die Seeluft zeichnet sich ferner durch ihren Gehalt an salzhaltigen Flüssigkeitsteilchen, zusammengefaßt unter dem Begriff des maritimen Aerosols, aus. Ebenso charakteristisch ist das Fehlen von Staub, bakteriellen Keimen und anderen Spurenstoffen in der Luft. Die Besonderheit des norddeutschen Küstenklimas jedoch ergibt sich durch eine charakteristische Westdrift, welche durch atlantische Tiefdruckgebiete entsteht, die während des größten Teiles des Jahres über Nordeuropa hinziehen.

Aus dieser kurzen Erläuterung des Klimas geht hervor, daß es einen komplexen Begriff darstellt, in dem einzelne (Klima-) Faktoren als Reize, andere wiederum als Schonung wirken können (AMELUNG). HESSE rechnet zur schonenden Gruppe die Reinheit der Luft, die Gleichmäßigkeit der Temperaturen und den hohen und gleichmäßigen Feuchtigkeitsgehalt der Luft. Zu der reizausübenden Gruppe gehört vor allem die starke Sonneneinstrahlung bis in die Bodenschichten und der kräftige Seewind, welcher eine starke Massage der Haut und Hautgefäße hervorruft und zeitweise zur Unterkühlung der Hautdecken und zu einer dadurch bedingten besseren Durchblutung der inneren Organe führt.

ad 5. Jahreszeit

Da die Reizstärken des Nordseeklimas mit den Jahreszeiten wechseln - der Vorsommer und Nachsommer bieten schwache Reize, Frühjahr und Herbst stärkere, der Winter die stärksten, wobei der Wind bzw. der Sturm einen erheblichen Reizfaktor darstellt (MENGER 3) - kann man erwarten, daß auch die Reizbeantwortung unterschiedlich sein wird.

ad 6. Strahlung

Die Gesamtheit der Strahlung, soweit von ihr eine spezifische Wirkung ausgehen kann, wird von FLACH im Jahre 1957 als photoaktinischer Wirkungskomplex charakterisiert. Die Heliotherapie an der See zeichnet sich durch die Fülle des diffusen Lichtes aus, das den Mangel an direkter Sonnenstrahlung weitgehend ausgleicht.

Die diffuse Himmelsstrahlung ist besonders reich an ultravioletter Strahlung und fast unabhängig von dem Höhenstand der Sonne. Durch Bewölkung wird das UV-Klima mannigfach beeinflusst. Cirren bedingen bei strahlender Sonne eine Zunahme der UV-Strahlung gegenüber wolkenlosem Himmel. Auch bei stärkerer Bewölkung ist die UV-Strahlung weniger geschwächt als die anderen Teile des Spektrums. Selbst unter Nebel ist noch UV-Einstrahlung möglich (VOGT u. AMELUNG, S.89). Auch das Schattenlicht ist

biologisch bedeutsam. Nach HELLPACH ist es verhältnismäßig arm an wärmenden Strahlen, dagegen reich an chemischen Energien, insbesondere an Ultraviolett.

Die Theorie, daß aus Histidin in der Haut durch UV-Bestrahlung Histamin bzw. H-Substanzen entstehen (LEWIS), ist von ELLINGER 1951 bestätigt worden.

Nach der Sulfhydryltheorie von WELS geben bei der Bestrahlung mit Ultraviolett die in der Haut reichlich vorhandenen Sulfhydrylgruppen H_2O_2 ab und wirken so reduzierend auf Körpersäfte, die an sie herangeführt werden. Sulfhydrylgruppen sind Aktivatoren vieler Enzyme und Abwehrfermente, wodurch wichtige Abwehrvorgänge des Organismus begünstigt werden.

Auch wird unter der Lichteinwirkung eine Aktivierung wichtiger Hormonwirkungen vermutet (VOGT u. AMELUNG S.128).

Die therapeutische Wirkung der infraroten Strahlung scheint im wesentlichen auf einer Umkehrung des natürlichen Temperaturgefälles in der Haut zu beruhen. Durch diese Temperaturumkehr beginnt der Wärmeregulationsmechanismus in Funktion zu treten, was zu einer Hyperämie führt. Diese wiederum soll durch den erhöhten Blutumlauf entzündungshemmend wirken (LOTZ).

ad 7. Balneotherapie - Thalassotherapie

Eine der wichtigsten Wirkungen von Bädern ist die Freisetzung von Histamin in der Haut durch thermische und chemische Reize des Bades (KÜHNAU 1962). Normalerweise liegt Histamin in einer physiologisch inaktiven, stabilen, alkoholfällbaren Verbindung mit Heparin in den Mastzellen der Haut (WERLE u. AMANN). Kalte Teil- und Vollbäder führen zum Auftreten von Histamin im Blut (LEHNER, HOFF), während warme Bäder den entgegengesetzten Effekt haben. (Die quaddelauslösenden (histaminartigen) Eigenschaften des normalen Serums werden herabgesetzt).

BENOS sieht die Bedeutung des Histamins darin, daß es die Inkretion von Nebennierenrindenhormon anregt, was an der Eosinopenie und der Ascorbinsäureverarmung der Nebenniere zu erkennen ist. Die Funktionssteigerung der Nebennierenrinde erfolgt nicht direkt, sondern über eine ACTH-Ausschüttung im Hypophysenvorderlappen, da sie beim hypophysektomierten Tier ausbleibt. Sie findet auch nach Entfernung des Nebennierenmarkes statt, wird also nicht durch Adrenalin vermittelt (GORDON, NASMYTH).

Auf diesem Wege kann eine durch balneotherapeutische Maßnahmen bewirkte protrahierte Freisetzung kleiner Histaminmengen in der Haut auf dem

Wege über eine ganz allmähliche, ohne Gegenregulationen verlaufende Aktivierung der Nebennierenrinde im Sinne einer Mobilisierung von Anpassungsvorgängen und Abwehrmechanismen im Gesamtorganismus wirksam werden (KÜHNAU 1956). STOUGHTON berichtet, daß bei äußerer Wärmewirkung Eosinotaxine (Wirkstoffe von Peptitcharakter) durch proteolytische Spaltung von Eiweißkörpern der Epidermis erzeugt werden. Es kommt zunächst zu extravasculären Eosinophilenansammlungen im Corium und in der Subcutis und sekundär bei Übertritt in den Kreislauf zur Erzeugung von Umstimmungs- und Abwehrreaktionen. SCHMID u. FELLINGER glaubten nach Bädern eine Empfindlichkeitssteigerung des Gewebes für körpereigene Glucocorticoide zu erkennen. Sie machten folgende Versuche, um den Angriffspunkt des Cortisons zu ermitteln: nach intracutan injizierten kleinen Histaminmengen entwickeln sich Quaddeln. Die Dauer der Temperaturerhöhung über einer solchen Histaminquaddel beträgt normalerweise etwa 110 Minuten. Sie kann durch Cortison und ACTH auf etwa 50 Minuten gedrückt werden. Bäder zeigen an sich keine wesentlichen Einflüsse auf den Ablauf der Quaddeln. 3 bis 15 Stunden nach einem differenten Bad (Salhuminbad, Schwefelbad, Moorbad, Solebad) war jedoch der Corti-

soneffekt auf die Entzündungserscheinungen im Quaddelbereich deutlich gesteigert, woraus zu schließen ist, daß die Geweosempfindlichkeit gegen Glucocorticoide gestiegen ist.

Diese Vorstellung ist jedoch inzwischen durch die bessere Kenntnis des Stoffwechsels der Corticosteroide überholt. Es hat sich gezeigt, daß Cortisol im Plasma zum Teil durch Bindung an Transcortin inaktiviert ist, wobei niedrige Temperaturen diesen Vorgang in vitro fördern (DAUGHADAY).

Um Hinweise auf die Größe der Corticosteroidsekretion zu bekommen, zählt man die eosinophilen Granulozyten des Blutes.

Nach KRESS (S.445) stimuliert Cortison die Erythropoese und Thrombopoese; es bewirkt im Knochenmark eine Zunahme der reiferen Granulozyten und der Lymphozyten bei Abnahme der Eosinophilen, dagegen im peripheren Blut eine Verminderung der Zahl der Lymphozyten sowie der eosinophilen und basophilen Granulozyten, während die neutrophilen Granulozyten und zuweilen auch die Thrombozyten vermehrt werden. PARADE, DE PAP, SAITO und Mitarbeiter, HOKARI und WIEDEMANN haben die Eosinophilen nach warmen Bädern gezählt, MIELKE und SCHAFER nach Einzelmoorbädern, OTT nach Sauna-Bäderbehand-

lung. SCHMIDT-KESSEN und PLEHN untersuchten das Verhalten der Eosinophilen über die ganze Dauer von Mittelgebirgsklima- und Solbadekuren.

MIELKE und SCHAFFER konnten ein Absinken der Eosinophilen feststellen. Ebenso DE PAP, der die eosinophilen Granulozyten nach Thermalbädern mit verschiedenen Temperaturen und unterschiedlich langer Dauer zählte. Thermalbäder mit 34°C von 20 Minuten genügen schon, in 75% der Fälle eine bedeutende Eosinopenie hervorzurufen. Nach Dauerbädern von 60 Minuten bei Temperaturen von 37°C und 40°C kommt es zu einem Verlust der eosinophilen Zellen in 100% der Fälle.

PARADE dagegen, der nach Überwärmungsbädern die Eosinophilen zählte, berichtet, daß es unter der Hyperthermie keineswegs drohende Abstürze der eosinophilen Zellen im Blut bzw. Verschwinden derselben und Abfall der Lymphozyten, wie dies beim Stress der Fall sein soll, gäbe.

Auch alle weiteren Untersucher sind zu einem negativen Ergebnis gekommen. Es werden zwar Schwankungen in der Zahl der eosinophilen Granulozyten gefunden aber keine gesetzmäßigen Veränderungen.

SCHULTZE (1958), der seine Versuche an der Nordsee (Wyk auf Föhr) durchführte, spricht von einem Eosinophilensturz in den ersten Kurtagen

bei den meisten Patienten. Er schreibt, daß durch eine thalassotherapeutische Kur ein Stoß ins Vegetativum entstehe, der wahrscheinlich zu einer ACTH-Ausschüttung führe. Das ACTH stimuliert die Nebennierenrinde, die dadurch vermehrt glucotropes Hormon ausschüttet, was nach KRESS (S.445) zu einer Verminderung der Zahl der eosinophilen Zellen im peripheren Blut führt.

Über Veränderungen der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins während einer Seeklimabehandlung berichten HAEBERLIN, BRACHER, WOLFF und GOETERS (1952) einstimmig, daß es zu einer Zunahme der roten Blutkörperchen und zu einer Hämoglobinsteigerung kommt.

Der Erfolg ist um so deutlicher, je größer die Blutarmut (hypochrome, sekundäre Anämie) zu Beginn der Kur ist. HAEBERLIN und BRACHER fanden bei anämischen Kindern eine Hämoglobinsteigerung bis zu 10% und eine Erhöhung der Zahl der Erythrozyten zwischen 250 000 und einer halben Million. Als Ursache der Verbesserung des roten Blutbildes wird sowohl die sympathikotone Wirkung des Meeresklimas (SCHULTZE 1962), als auch der vermehrte Freiluftgenuß mit Wind und Strahlungseinflüssen (VOGT u. AMELUNG, BRACHER) diskutiert.

III. Material und Untersuchungsvorgang

Der Zweck der Blutuntersuchung soll der Versuch sein, eine Antwort auf die Frage zu geben, ob durch eine Klimatherapie an der Nordsee sowohl die Zahl der Erythrozyten und deren Hämoglobingehalt als auch die Zahl der eosinophilen Granulozyten sich ändern. Sollte das zutreffen, so besteht die weitere Aufgabe darin, festzustellen, zu welcher Zeit des Kuraufenthaltes die Veränderungen des Blutbildes auftreten.

Zur Durchführung der Untersuchungen standen mir insgesamt 106 Kinder, sowohl Mädchen als auch Jungen im Alter von 3 - 13 Jahren zur Verfügung. Bei 50 Kindern führte ich die Untersuchungen vom 14.9.1968 bis 9.10.1968 und bei 56 Kindern vom 15.2.1969 bis zum 24.3.1969 durch, woraus hervorgeht, daß die Untersuchungen sich auf zwei verschiedene Jahreszeiten verteilen, auf Herbst und Frühjahr. Gemeint sind hier nicht die Kalenderjahreszeiten, sondern die biologischen Jahreszeiten - Frühjahr und Herbst.

In der folgenden Tabelle sind die Kinder, die mir im Herbst und Frühjahr zur Verfügung standen, eingeteilt nach Diagnosen, Geschlecht und Alter.

- A = Asthmatiker
 N = Neurodermitiker
 A + N = Kinder mit Asthma + Neurodermitis
 B = chronische Bronchitiker
 ♂ = Knaben
 ♀ = Mädchen

Geschlecht und Alter	Herbst				Frühjahr				Insgesamt			
	A	N	A+N	B	A	N	A+N	B	A	N	A+N	B
≤ 6	8	3	3	2	6	4	5	2	14	7	8	4
♂ < 10	1	3	3	2	1	2	4	1	2	5	7	3
≥ 10	2	1	3	0	2	1	2	1	4	2	5	1
≤ 6	5	2	1	2	4	1	3	3	9	3	4	5
♀ < 10	0	1	2	0	3	1	3	2	3	2	5	2
≥ 10	1	3	2	0	1	2	1	1	2	5	3	1
≤ 6	13	5	4	4	10	5	8	5	23	10	12	9
♂+♀ < 10	1	4	5	2	4	3	7	3	5	7	12	5
≥ 10	3	4	5	0	3	3	3	2	6	7	8	2
Insgesamt	17	13	14	6	17	11	18	10	34	24	32	16

Die Herbstgruppe setzt sich demnach zusammen aus:

- 17 Asthmatikern
- 13 Neurodermitikern
- 14 Kindern mit Asthma bronchiale + Neurodermitis
- 6 chronischen Bronchitikern

Die Frühjahrsgruppe zeigt folgende Zusammensetzung:

- 17 Asthmatiker
- 11 Neurodermitiker
- 18 Kinder mit Asthma bronchiale + Neurodermitis
- 10 chronische Bronchitiker

Insgesamt untersuchte ich:

- 34 Asthmatiker
- 24 Neurodermitiker
- 32 Kinder mit Asthma bronchiale + Neurodermitis
- 16 chronische Bronchitiker

Die Einweisungsdiagnosen erwiesen sich im Laufe der Untersuchungen als richtig. Einen Fall mit Pankreasfibrose und einen mit Verdacht auf Reaktivierung einer Mesenteriallymphknotentuberkulose mußte ich von den Untersuchungen ausnehmen, da einzelne Fälle statistisch nicht repräsentativ sind.

Den Kindern entnahm ich morgens zwischen 7³⁰ Uhr und 9³⁰ Uhr in einem genau 6tägigen Abstand aus der Fingerbeere Blut. Nur die erste Untersuchung konnte sowohl im Frühjahr als auch im Herbst aus technischen Gründen nicht bei allen Kindern am Ankunftstag durchgeführt werden, so daß sich diese

bei einem Teil der Kinder auf den 2. bzw. 3. Tag verschob. In einem persönlichen Gespräch vertrat Prof. Menger jedoch die Ansicht, daß diese geringe Verzögerung bei der ersten Untersuchung nicht ins Gewicht falle, da eine stärkere Änderung der zu untersuchenden Blutbestandteile erst nach 6 - 7 Tagen zu erwarten sei.

Zur Feststellung der Zahl der eosinophilen Granulozyten wurde Blut in eine Leukozytenpipette aufgezogen, mit Pilotscher Lösung 1:10 verdünnt, in der Fuchs-Rosenthal Kammer ausgezählt und umgerechnet auf die Zahl der eosinophilen Granulozyten pro mm^3 .

Zählflüssigkeit nach PILOT:

Propylenglycol	50,0 ml
Aqua dest.	40,0 ml
Phloxin 1 % wässrig	10,0 ml
10 % Natr.bicarb. wässrig	1,0 ml

Die Zahl der Erythrozyten in Millionen und das Hämoglobin in g wurden im Erymat gegen einen Leerwert bestimmt. Das g-Hämoglobin wurde in Hämoglobin in % umgerechnet ($16\text{g} = 100\%$).

IV. Eigene Ergebnisse

Um einen Überblick über die gewonnenen Werte von eosinophilen Granulozyten/mm³, Erythrozyten/mm³, Hämoglobin in % der Norm und dem daraus errechneten Färbeindex zu bekommen, wurden zunächst die Mittelwerte (Abb.1-8) und die Standardabweichungen an den einzelnen Untersuchungstagen der Herbst- bzw. Frühjahrsgruppe berechnet.

Berechnungsbeispiel für Mittelwert und Standardabweichung:

x = streuende Größe

n = Anzahl

Der Mittelwert (arithmetisches Mittel) $\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$

Beispiel:

Eosinophile Granulozyten am 6.Tag der Frühjahrsgruppe. Diagnose: chron. Bronchitis (B)

Proband	Eosinophile/mm ³ x	
Br.,B.	53	
Bi.,D.	31	
Ja.,I.	306	
He.,S.	122	n = 10
Fr.,S.	394	x = 2078
Bö.,A.	137	
Di.,U.	375	$\bar{x} = \frac{\sum x}{n} = \frac{2078}{10} = 207,8$
He.,U.	228	
Sp.,A.	316	
Te.,H.	116	
	2078	

Die Standardabweichung wurde nach folgender Formel berechnet:

$$s = \frac{1}{n-1} \left[\sum x^2 - \frac{1}{n} (\sum x)^2 \right] = 133$$

Es ergibt sich somit eine Standardabweichung von 133 Eosinophilen/mm³.

. Tabelle der Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s), der Erythrozyten (Ery), des Hämoglobins (Hb), des Färbeindex' (FI) und der eosinophilen Granulozyten (Eos) im Herbst und im Frühjahr, aufgeteilt in Diagnosen:

A = Asthma bronchiale

N = Neurodermitis

A + N = Asthma bronchiale + Neurodermitis

B = chronische Bronchitis

und in Untersuchungsstage (1., 6., 12., 18., 24. Tag).

		Herbst							
		Ery		Hb		FI		Eos	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
A	1.T.	4,35	0,50	86,1	5,28	0,99	0,05	268	178
	6.T.	4,30	0,21	86,8	4,47	1,01	0,04	319	284
	12.T.	4,34	0,23	87,8	3,67	1,01	0,05	313	175
	18.T.	4,50	0,27	89,4	4,73	0,99	0,06	342	198
	24.T.	4,47	0,35	92,1	3,41	1,03	0,07	414	297
N	1.T.	4,28	0,31	85,1	6,16	0,99	0,05	380	259
	6.T.	4,11	0,30	83,8	6,17	1,02	0,04	221	146
	12.T.	4,26	0,33	86,6	5,34	1,00	0,08	277	134
	18.T.	4,39	0,29	89,5	5,93	1,02	0,03	360	197
	24.T.	4,32	0,33	90,6	4,61	1,05	0,07	300	134
A+N	1.T.	4,46	0,33	88,4	7,11	0,99	0,06	510	338
	6.T.	4,28	0,35	86,5	7,37	1,01	0,05	312	210
	12.T.	4,38	0,28	92,2	7,42	1,03	0,07	346	134
	18.T.	4,50	0,25	91,5	5,89	1,02	0,03	433	174
	24.T.	4,39	0,32	93,5	4,92	1,06	0,07	463	220
B	1.T.	4,20	0,23	78,4	3,66	0,92	0,09	206	157
	6.T.	4,13	0,17	81,1	5,95	0,98	0,05	241	126
	12.T.	4,24	0,29	84,2	5,86	1,02	0,04	282	52
	18.T.	4,35	0,31	84,5	8,47	0,97	0,04	231	75
	24.T.	4,19	0,35	86,9	4,61	1,04	0,09	315	217

Frühjahr

		Ery		Hb		FI		Eos	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
A	1.T.	4,56	0,23	83,6	6,38	0,92	0,05	302	340
	6.T.	4,49	0,25	83,3	4,89	0,93	0,06	196	155
	12.T.	4,42	0,20	83,8	5,17	0,94	0,06	303	215
	18.T.	4,24	0,23	82,5	5,03	0,97	0,06	275	201
	24.T.	4,37	0,24	81,7	5,01	0,94	0,05	294	196
N	1.T.	4,65	0,33	87,6	6,71	0,94	0,08	213	207
	6.T.	4,55	0,38	86,4	6,77	0,94	0,07	239	161
	12.T.	4,56	0,40	85,4	6,74	0,94	0,05	223	185
	18.T.	4,64	0,39	86,9	6,87	0,94	0,09	222	138
	24.T.	4,51	0,29	85,1	3,20	0,94	0,06	204	103
A+N	1.T.	4,59	0,30	86,7	5,85	0,94	0,60	447	361
	6.T.	4,55	0,31	85,1	4,87	0,94	0,51	448	324
	12.T.	4,46	0,40	85,1	5,27	0,96	0,05	524	397
	18.T.	4,45	0,31	85,5	6,52	0,96	0,05	534	310
	24.T.	4,63	0,83	79,4	19,10	1,12	0,80	442	223
B	1.T.	4,46	0,22	84,6	5,69	0,94	0,06	202	148
	6.T.	4,44	0,22	82,8	5,84	0,93	0,03	208	133
	12.T.	4,33	0,30	83,7	5,36	0,97	0,03	216	136
	18.T.	4,07	0,27	82,3	4,91	1,01	0,05	214	172
	24.T.	4,16	0,25	81,9	5,10	0,98	0,03	236	211

Die Mittelwerte der ersten Untersuchung wurden in Strichverteilungsdiagramme eingetragen (Abb.9-16). Sie sind folgendermaßen aufgebaut: Die Zahl z.B. der eosinophilen Granulozyten der ersten Untersuchung der Herbstgruppe der Diagnose Asthma bronchiale (A) werden in einer Reihe nebeneinander durch Striche markiert. In gleicher Weise sind die anderen Diagnosen dargestellt.

Zur Beurteilung der Mittelwertsdifferenzen wurden statistische Tests durchgeführt nach folgender Vergleichssystematik:

- 1.) Herbst.- gegen Frühjahrsgruppe
- 2.) Diagnosegruppen gegeneinander
- 3.) Verschiedene Untersuchungszeitpunkte untereinander

ad 1. WILCOXON-Test: Vergleich Herbst.- gegen Frühjahrsgruppe

Mit diesem Test ist in meiner Arbeit z.B. geprüft worden, ob Unterschiede zwischen der Zahl der eosinophilen Granulozyten der Diagnose Neurodermitis im Herbst (GruppeI = 1.Stichprobe) und den eosinophilen Granulozyten der Diagnose Neurodermitis im Frühjahr (GruppeII = 2.Stichprobe) am ersten Untersuchungstag bestehen.

Der Test dient zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben. Er stellt einen Rangtest dar. Man bildet die Rangzahlen, die die einzelnen Stichprobenwerte in der vereinigten Stichprobe haben (PFANZAGL, S.150ff).

Als Testgröße dient die Summe der Rangzahlen der kleineren Stichprobe.

Die in den Documenta Geigy (Tabellen) angegebenen Werte garantieren bei einseitiger Fragestellung eine Irrtumswahrscheinlichkeit $P < 2,5\%$ bzw. 5%

DARSTELLUNG DER MITTELWERTE

ABBILDUNG 1

EOSINOPHILE

GRANULOZYTEN /mm³

GRUPPE I HERBST

EOSINOPHILE
GRANULOZYTEN /mm³

LEGENDE:

ASTHMA

NEURODERMITIS

ASTHMA + NEURODERMITIS

CHRONISCHE BRONCHITIS

550

500

400

300

200

1. I

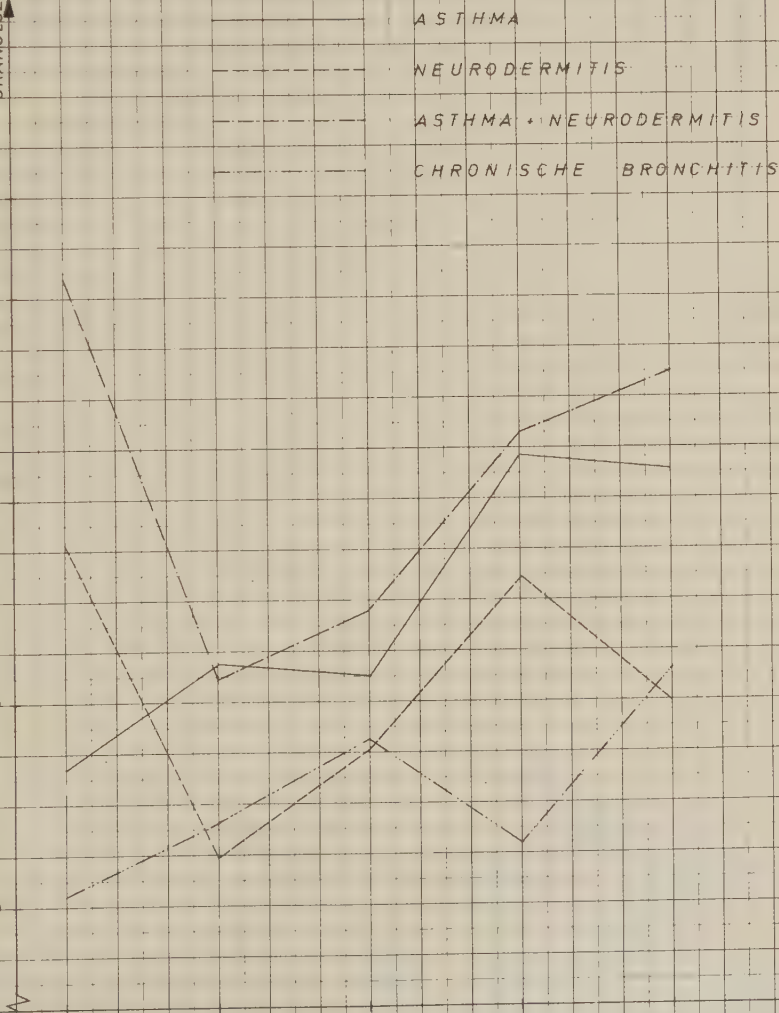
6. I

12. I

18. I

24. I

UNTER-
SUCHUNGS-
TAGE



DARSTELLUNG DER MITTELWERTE

ABBILDUNG 2

EOSINOPHILE

GRANULOZYTEN / mm³

GRUPPE II FRUHLAHR

LEGENDE

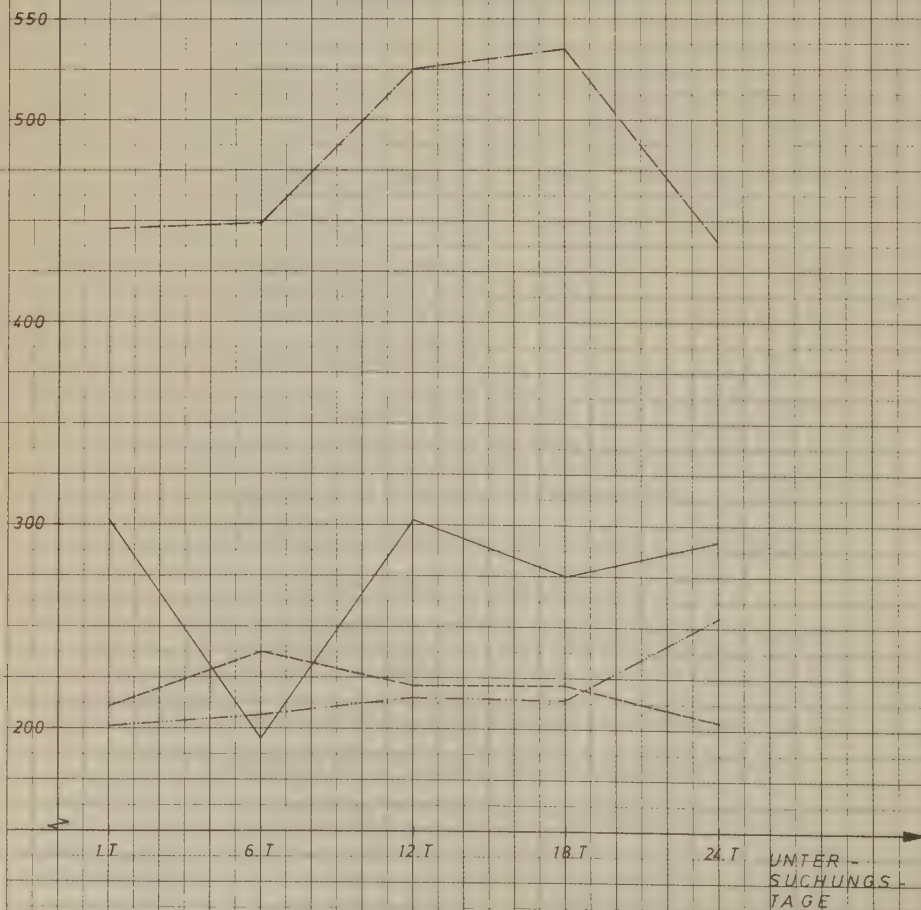
ASTHMA

NEURODERMITIS

ASTHMA + NEURODERMITIS

CHRONISCHE BRONCHITIS

EOSINOPHILE
GRANULOZYTEN / mm³



DARSTELLUNG DER MITTELWERTE

ABBILDUNG 3

ERYTHROZYTEN / mm³

IN MILLIONEN

GRUPPE I HERBST

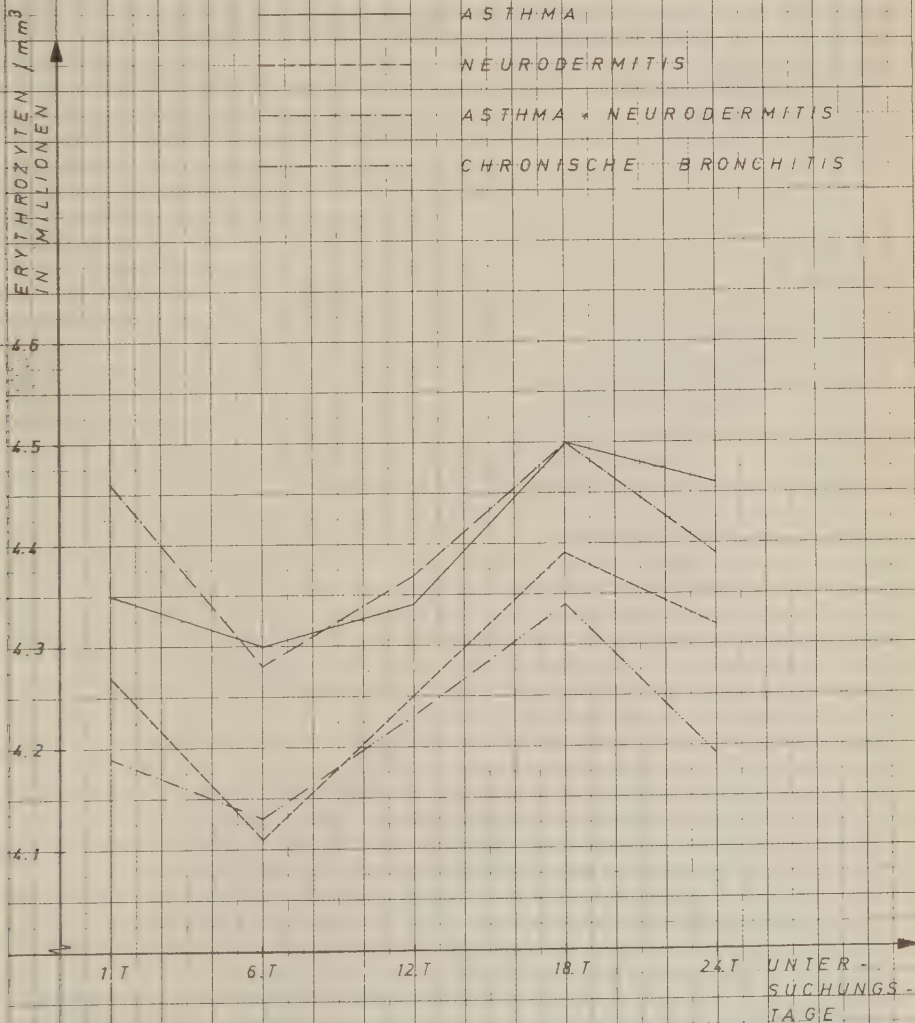
LEGENDE

ASTHMA

NEURODERMITIS

ASTHMA + NEURODERMITIS

CHRONISCHE BRÖNCHITIS



DARSTELLUNG DER MITTELWERTE

ABBILDUNG 4

ERYTHROZYTEN / mm^3

IN MILLIONEN

GRUPPE II FRÜHJAHR

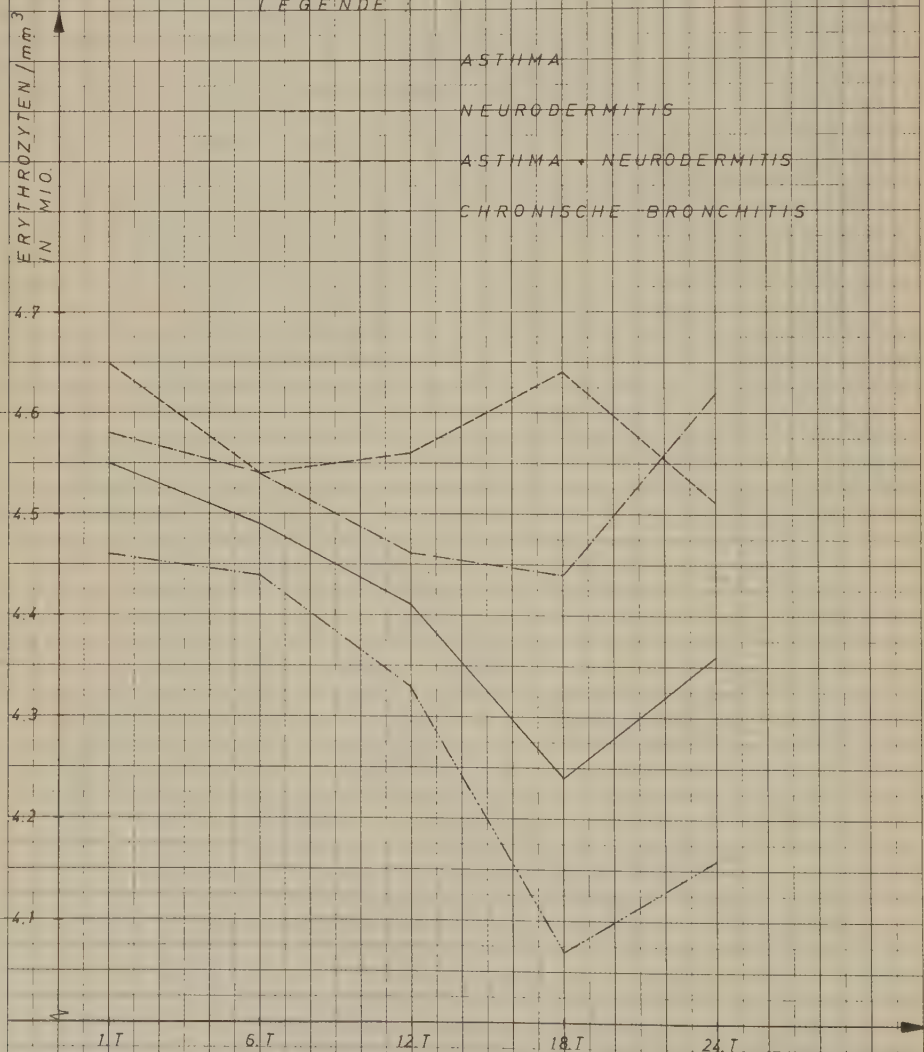
LEGENDE

ASTHMA

NEURODERMITIS

ASTHMA + NEURODERMITIS

CHRONISCHE BRONCHITIS



UNTERSUCHUNGSTAGE

DARSTELLUNG DER MITTELWERTE

ABBILDUNG 5

HAMOGLOBIN

IN % DER NORM

GRUPPE I HERBST

LEGENDE

ASTHMA

NEURODERMITIS

ASTHMA + NEURODERMITIS

CHRONISCHE BRONCHITIS

HAMOGLOBIN
IN % DER NORM

95

90

85

80

75

1. T.

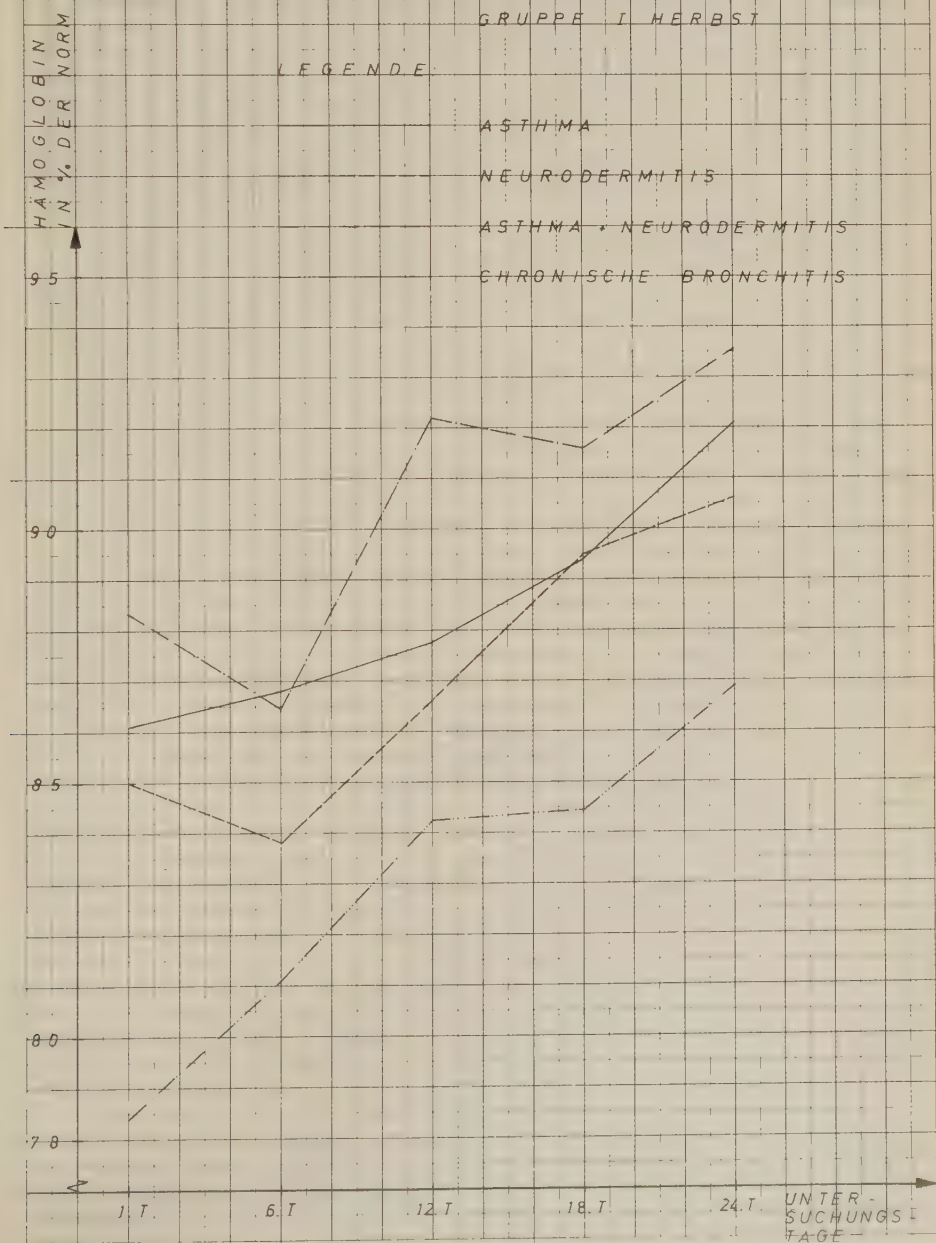
6. T.

12. T.

18. T.

24. T.

UNTERSUCHUNGSTAGE



DARSTELLUNG DER MITTELWERTE

ABBLIDUNG 6

HÄMOGLOBIN

IN % DER NORM

GRUPPE I FRÜHJAHR

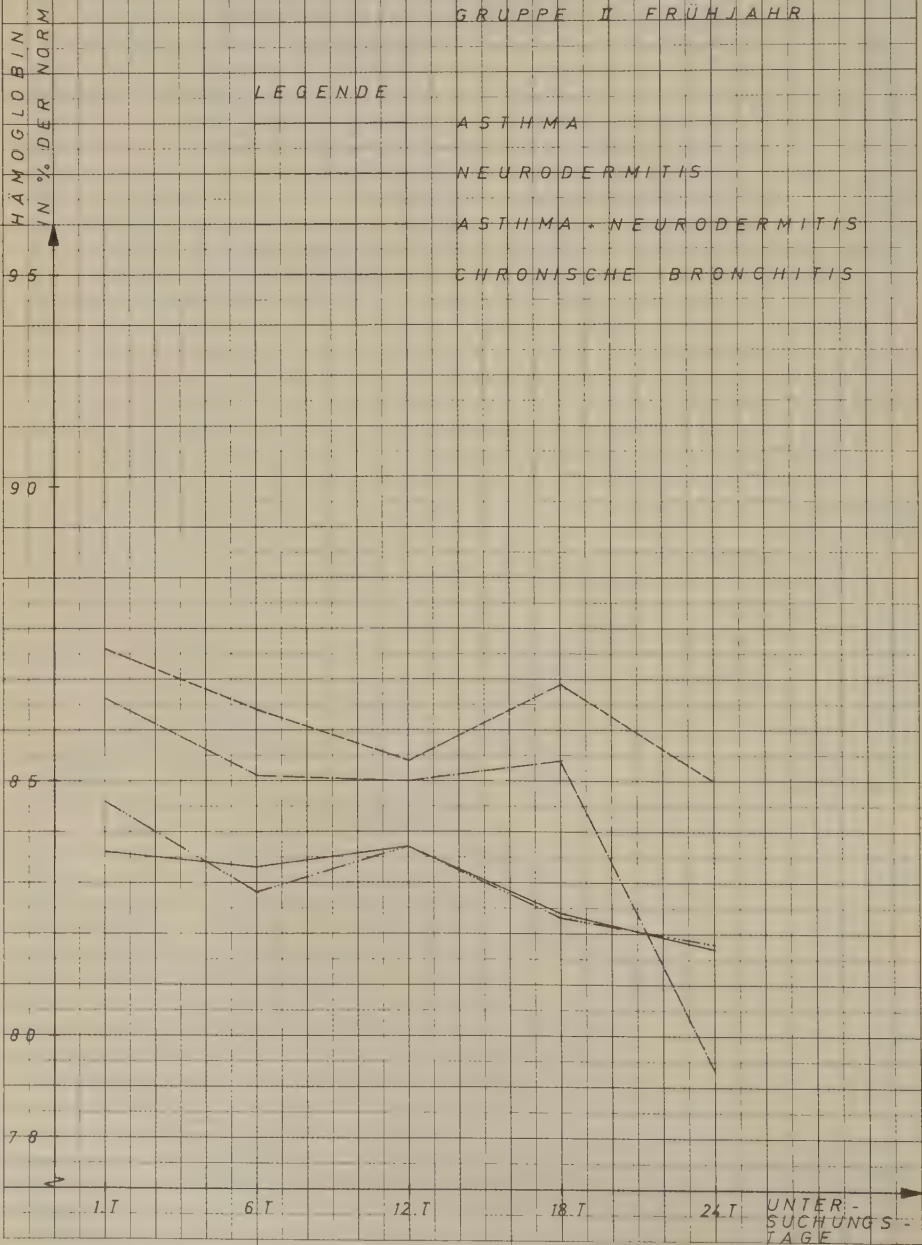
LEGENDE

ASTHMA

NEURODERMITIS

ASTHMA + NEURODERMITIS

CHRONISCHE BRONCHITIS



DARSTELLUNG DER MITTELWERTE

ABBILDUNG 7 FARBEINDEX

GRUPPE 1 HERBST

LEGENDE

ASTHMA

NEURODERMITIS

ASTHMA + NEURODERMITIS

CHRONISCHE BRONCHITIS

FARBEINDEX

1.120

1.105

1.090

1.075

1.060

1.045

1.030

1.015

1.000

0.985

0.970

0.955

0.940

0.925

0.910

1.T

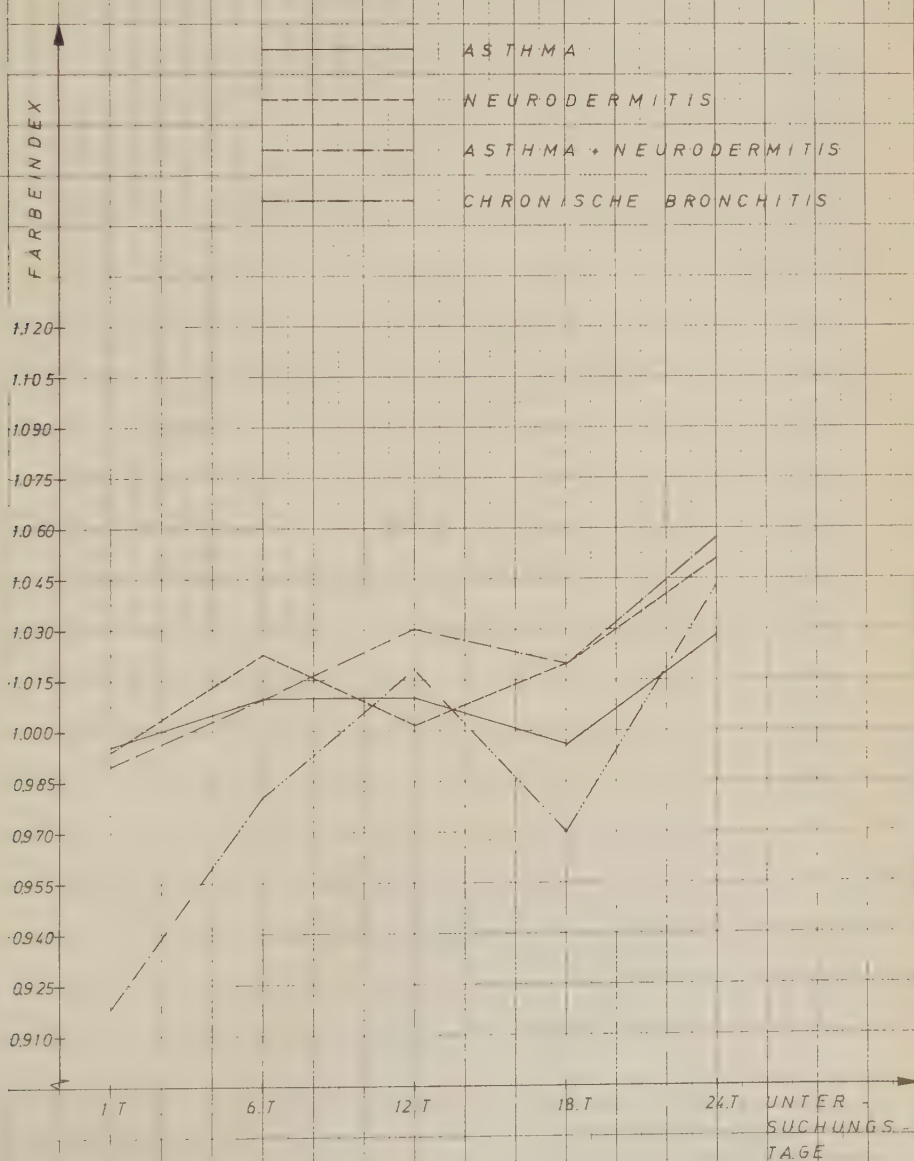
6.T

12.T

18.T

24.T

UNTERSUCHUNGSTAGE



DARSTELLUNG DER MITTELWERTE

ABBILDUNG

8

FARBEINDEX

GRUPPE II FRÜHJAHR

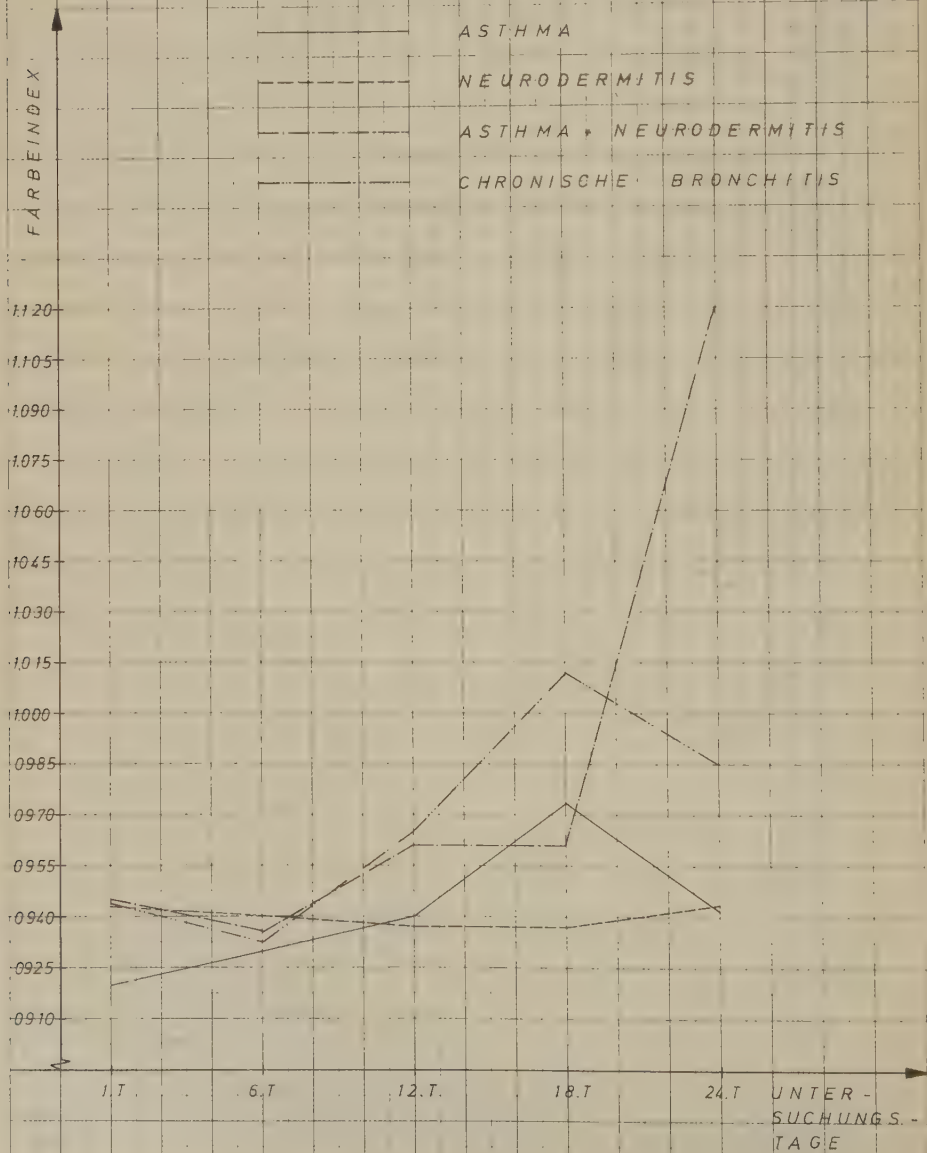
LEGENDE:

ASTHMA

NEURODERMITIS

ASTHMA + NEURODERMITIS

CHRONISCHE BRONCHITIS



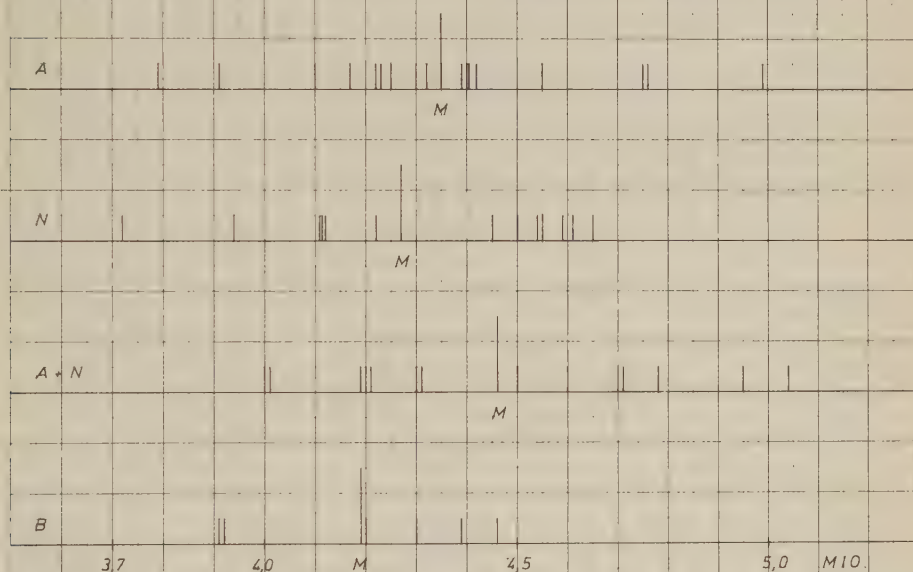
STRICHVERTEILUNGSDIAGRAMM

ABBILDUNG 9

ERYTHROZYLEN / mm³

GRUPPE I HERBST

1. UNTERSUCHUNGSTAG



LEGENDE

A ASTHMA

N NEURODERMITIS

A + N ASTHMA + NEURODERMITIS

B CHRONISCHE BRONCHITIS

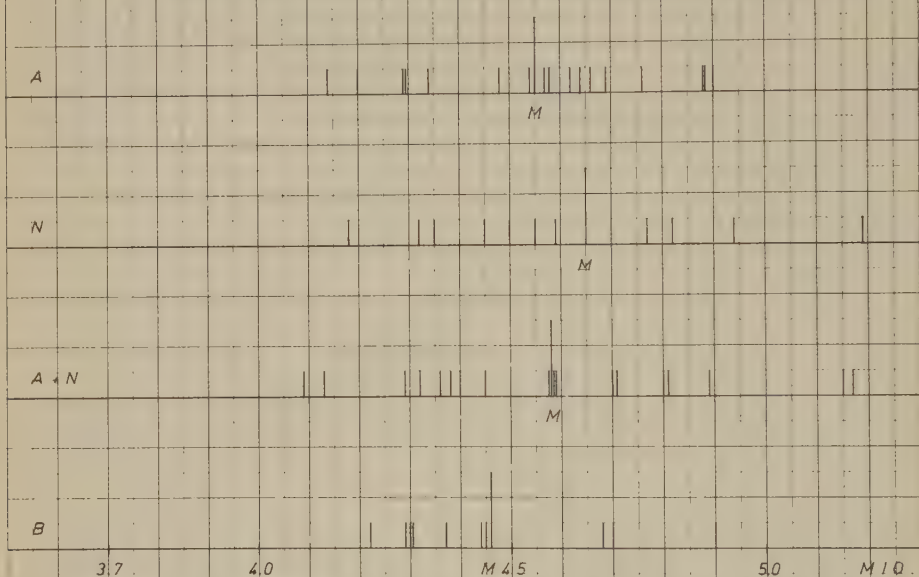
STRICHVERTEILUNGSDIAGRAMM

ABBILDUNG 10

ERYTHROZYTEN / mm^3

GRUPPE II FRÜHJAHR

I. UNTERSUCHUNGSTAG



LEGENDE

A ASTHMA

N NEURODERMITIS

A+N ASTHMA + NEURODERMITIS

B CHRONISCHE BRONCHITIS

STRICHVERTEILUNGSDIAGRAMM

ABBILDUNG II

HÄMOGLOBIN IN % DER NORM

GRUPPE I HERBST

1. UNTERSUCHUNGSTAG

A

M

N

M

A+N

M

B

70

75

M

80

85

90

95

100% Hb

16g = 100%

LEGENDE

A ASTHMA

N NEURODERMITIS

A+N ASTHMA + NEURODERMITIS

B CHRONISCHE BRONCHITIS

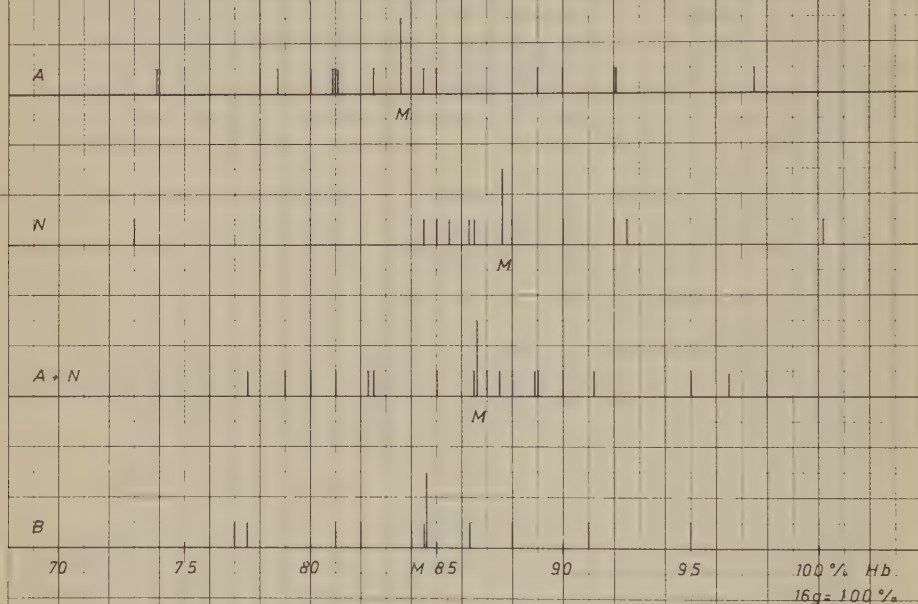
STRICHVERTEILUNGSDIAGRAMM

ABBILDUNG 12

HÄMOGLOBIN IN % DER NORM

GRUPPE I FRÜHJAHR

I. UNTERSUCHUNGSTAG



LEGENDE

A ASTHMA

N NEURODERMITIS

A+N ASTHMA + NEURODERMITIS

B CHRONISCHE BRONCHITIS

STRICHVERTEILUNGSDIAGRAMM

ABBILDUNG 13

EOSINOPHILE

GRANULOZYTEN / mm^3

GRUPPE I HERBST

1. UNTERSUCHUNGSTAG

A

M

N

M

A+N

M

B

0

100

200

300

400

500

600

700

800

900

1000

E O S / mm^3

LEGENDE

A ASTHMA

N NEURODERMITIS

A+N ASTHMA + NEURODERMITIS

B CHRONISCHE BRONCHITIS

STRICHVERTEILUNGSDIAGRAMM

ABBILDUNG 1A

EOSINOPHILE

GRANULOZYTEN / mm^3

GRUPPE II FRÜHJAHR

I. UNTERSUCHUNGSTAG

A

M

N

M

A + N

M

B

0 100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000 1100 1200 1300 1400 EOS mm^3

LEGENDE

A ASTHMA

N NEURODERMITIS

A + N ASTHMA + NEURODERMITIS

B CHRONISCHE BRONCHITIS

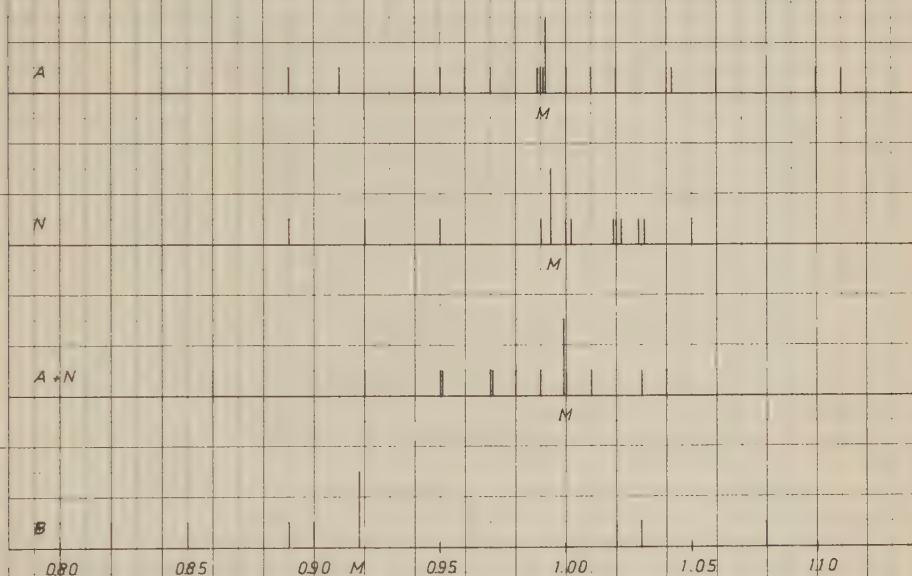
STRICHVERTEILUNGSDIAGRAMM

ABBILDUNG 15

FARBINDEX

GRUPPE I HERBST

1. UNTERSUCHUNGSTAG



LEGENDE

A ASTHMA

N NEURODERMITIS

A+N ASTHMA + NEURODERMITIS

B CHRONISCHE BRONCHITIS

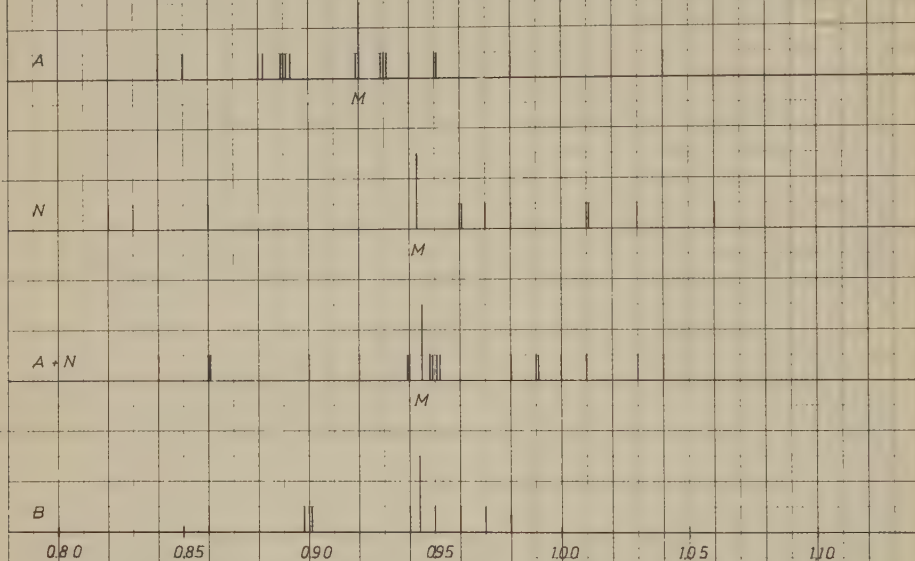
STRICHVERTEILUNGSDIAGRAMM

ABBILDUNG 16

FÄRBEINDEX

GRUPPE II FRÜHJAHR

1. UNTERSUCHUNGSTAG



LEGENDE

A ASTHMA

N NEURODERMITIS

A + N ASTHMA + NEURODERMITIS

B CHRONISCHE BRONCHITIS

Beispiel zur Ausführung des Tests nach
WILCOXON

Gruppe I	R_1	Gruppe II	R_2
284	17	81,2	6
64	5	56,2	4
895	24	303,1	18
255	14	3,1	1
109	7	240,6	12
640	20	243,7	13
676	22	53,1	3
663	21	278,1	16
187	8	765,6	23
222,5	11	193,7	9
459	19	34,4	2
206	10		107
275	15		
	193		

Ergebnis: $P < 5\%$ (Documenta Geigy)

Gruppe I : Zahl der eosinophilen Granulozyten
der Kinder mit der Diagnose Neuro-
dermitis im Herbst.

Gruppe II: Zahl der eosinophilen Granulozyten
der Kinder mit der Diagnose Neuro-
dermitis im Frühjahr

R_1/R_2 : Rangzahlen

P : Irrtumswahrscheinlichkeit

TABELLEN I - IV

Ergebnisse des WILCOXON - Tests

Zur Beurteilung von Unterschieden am ersten Untersuchungstag.

Tabelle I

Ery	A	Herbst	:	Ery	A	Frühjahr	$P < 2,5\%$
Ery	N	Herbst	:	Ery	N	Frühjahr	$P < 2,5\%$
Ery	A+N	Herbst	:	Ery	A+N	Frühjahr	n.s.
Ery	B	Herbst	:	Ery	B	Frühjahr	n.s.

Tabelle II

Hb	A	Herbst	:	Hb	A	Frühjahr	n.s.
Hb	N	Herbst	:	Hb	N	Frühjahr	n.s.
Hb	A+N	Herbst	:	Hb	A+N	Frühjahr	n.s.
Hb	B	Herbst	:	Hb	B	Frühjahr	$P < 2,5\%$

Tabelle III

F.I.	A	Herbst	:	F.I.	A	Frühjahr	n.s.
F.I.	N	Herbst	:	F.I.	N	Frühjahr	n.s.
F.I.	A+N	Herbst	:	F.I.	A+N	Frühjahr	$P < 5\%$
F.I.	B	Herbst	:	F.I.	B	Frühjahr	n.s.

Tabelle IV

Eos	A	Herbst	:	Eos	A	Frühjahr	n.s.
Eos	N	Herbst	:	Eos	N	Frühjahr	$P < 5\%$
Eos	A+N	Herbst	:	Eos	A+N	Frühjahr	n.s.
Eos	B	Herbst	:	Eos	B	Frühjahr	n.s.

Erklärung der Abkürzungen

Ery	= Erythrozyten
Hb	= Hämoglobin
F.I.	= Färbeindex
Eos	= eosinophile Granulozyten
A	= Diagnose Asthma bronchiale
N	= Diagnose Neurodermitis
A + N	= Diagnose Asthma bronchiale + Neuro- dermitis
B	= Diagnose chronische Bronchitis
Herbst	= Herbstgruppe
Frühjahr	= Frühjahrsgruppe
P	= Irrtumswahrscheinlichkeit
n.s.	= nicht signifikant

ad 2. Test nach KRUSKAL und WALLIS

Diagnosegruppen gegeneinander

Mit diesem Test soll geprüft werden, ob Unterschiede z.B. in der Zahl der Erythrozyten zwischen den verschiedenen Diagnosen (Asthma bronchiale = A; Neurodermitis = N; Asthma bronchiale + Neurodermitis = A + N; chronische Bronchitis = B) am ersten Untersuchungstag bestehen.

Der Test dient zum Vergleich mehrerer (k) unabhängiger Stichproben. Er stellt ebenfalls einen Rangtest dar. Auch hier bildet man die

Rangzahlen, die die einzelnen Stichprobenwerte haben und addiert die Rangzahlen der verschiedenen Stichproben. Für die numerische Berechnung der Testgröße T gilt folgende Formel (PFANZAGL, S.156ff):

$$T = \frac{12}{n(n+1)} \cdot \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1)$$

In dieser Formel bedeutet:

n_i = Stichprobenumfang

n = Summe der Stichprobenumfänge

R_i = Summe der Rangzahlen in den einzelnen
Stichproben

Die Testgröße T ist verteilt nach χ^2 mit
(k-1) Freiheitsgraden (PFANZAGL, S.285).

Beispiel zur Ausführung des Tests nach

KRUSKAL und WALLIS

A	R ₁	N	R ₂	A+N	R ₃	B	R ₄
4,40	30,5	4,22	19,5	4,00	8,5	4,46	33
4,39	28,5	4,50	34	4,30	24	3,92	5
4,99	49	4,54	36,5	4,60	40	4,39	28,5
4,32	27	4,59	39	4,51	35	4,30	24
4,23	21	4,65	42	4,70	43	4,20	16
4,25	22	4,54	36,5	4,20	16	3,91	3,5
4,55	38	4,61	41	5,04	50		110,0
4,10	10	3,95	7	4,71	44		
4,42	32	4,12	12,5	4,21	18		
3,79	2	3,94	6	4,00	8,5		
4,22	19,5	3,72	1	4,95	48		
4,17	14	4,12	12,5	4,78	47		
4,30	24	4,11	11	4,20	16		
4,40	30,5		298,5	4,31	26		
3,91	3,5				424,0		
4,75	45						
4,76	46						
	442,5						

$$T = -\frac{12}{50 \cdot 51} - \left(\frac{442,5^2}{17} + \frac{298,5^2}{13} + \frac{424^2}{14} + \frac{110^2}{6} \right) - 3 \cdot 51 = 3,18$$

T = 3,18 d.h. nicht signifikant (PFANZAGL, S.285).

T A B E L L E V

Ergebnisse des Tests nach

KRUSKAL und WALLIS

			Signifikanz
Ery	Herbst	1.U.	n.s.
Ery	Frühjahr	1.U.	n.s.
Hb	Herbst	1.U.	$P < 5\%$
Hb	Frühjahr	1.U.	n.s.
FI	Herbst	1.U.	n.s.
FI	Frühjahr	1.U.	n.s.
Eos	Herbst	1.U.	n.s.
Eos	Frühjahr	1.U.	n.s.

Erklärung der Abkürzungen:

Ery = Erythrozyten

Hb = Hämoglobin

FI = Färbeindex

Eos = eosinophile Granulozyten

Herbst = Herbstgruppe

Frühjahr = Frühjahrsgruppe

n.s. = nicht signifikant

P = Irrtumswahrscheinlichkeit

ad 3. FRIEDMANN Test

Verschiedene Untersuchungszeitpunkte
untereinander

Mit diesem Test soll geprüft werden, ob
Unterschiede z.B. in der Zahl der eosinophi-
len Granulozyten einer Diagnose bezüglich
einer Jahreszeit zwischen den 5 Untersuchun-
gen bestehen (1.T.; 6.T.; 12.T.; 18.T.; 24.T.).

Der Test dient zum Vergleich mehrerer (k)
verbundener Stichproben. Auch er ist ein
Rangtest. Die Rangzahlen werden hier aber
den Blöcken (Zeilen) zugeordnet. Die Berech-
nung erfolgt nach folgender Formel
(PFANZAGL, S.161ff):

$$V = \frac{12}{rk(k+1)} \sum R_j^2 - 3r(k+1)$$

In dieser Formel bedeutet:

k = Anzahl der Gruppen (Spalten)

r = Anzahl der Blöcke. (Fälle, Zeilen)

R_j = Summe der Rangzahlen in der Gruppe j.

j = 1,, k

V = Prüfgröße, die annähernd χ^2 verteilt
ist, mit (k-1) Freiheitsgraden
(PFANZAGL, S.285).

Beispiel zur Ausführung des Tests nach FRIEDMANN

Eosinophile Granulozyten der Diagnose Bronchitis
im Frühjahr.

1.T. R ₁	6.T. R ₂	12.T. R ₃	18.T. R ₄	24.T. R ₅
78,1 5	53,1 2,5	34,4 1	59,4 4	53,1 2,5
406,2 5	31,2 1	153,1 4	81,2 3	75,0 2
278,5 2	306,2 3	393,7 5	337,5 4	262,5 1
106,2 2	121,8 3	100 1	171,9 5	134,4 4
156,2 1	393,7 5	325 3	240,6 2	340,6 4
146,8 4	137,5 3	109,4 1	125 2	165,6 5
493,7 3	375 2	246,9 1	621,9 4	759,4 5
28,1 1	228,1 5	121,9 3	46,9 2	187,5 4
178,1 1	315,6 3	440,6 5	271,9 2	425 4
143,7 2	115,6 1	231,2 5	184,4 4	153,1 3
26,0	28,5	29	32	34,5

$$V = \frac{12}{10 \cdot 5 \cdot 6} (26^2 + 28,5^2 + 29^2 + 32^2 + 34,5^2) - 3 \cdot 10 \cdot 6 =$$

$$1,74$$

V = 1,74 d.h. nicht signifikant

T A B E L L E VI

Übersicht über die Ergebnisse des FRIEDMANN Tests
Verschiedene Untersuchungszeitpunkte untereinander.

	A	N	A+N	B	
Ery	1%	5%	n.s.	n.s.	Herbst
Hb	1%	1%	1%	n.s.	
FI	n.s.	1%	1%	n.s.	
Eos	1%	5%	5%	n.s.	

	A	N	A+N	B	
Ery	1%	n.s.	n.s.	1%	Frühjahr
Hb	n.s.	n.s.	5%	1%	
FI	1%	n.s.	n.s.	1%	
Eos	5%	n.s.	5%	n.s.	

Erklärung der Abkürzungen:

- Ery = Erythrozyten
 Hb = Hämoglobin
 FI = Färbeindex
 Eos = eosinophile Granulozyten
 A = Diagnose Asthma bronchiale
 N = Diagnose Neurodermitis
 A + N = Diagnose Asthma bronchiale + Neurodermitis
 B = Diagnose chronische Bronchitis
 1%/5% = $P < 1\%/5\%$, d.h. die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner 1%/5%
 n.s. = nicht signifikant
 Herbst = Herbstgruppe
 Frühjahr = Frühljahrsgruppe

V. Diskussion

Die in Kapitel IV - Eigene Ergebnisse - aufgeführten Werte der einzelnen Untersuchungen sollen im folgenden interpretiert werden. Dabei werden in einem ersten Unterkapitel die Erythrozyten, das Hämoglobin und der Färbeindex zusammen diskutiert, während die eosinophilen Granulozyten gesondert in einem zweiten Abschnitt behandelt werden.

1. Deutung der Ergebnisse der Erythrozyten, des Hämoglobins und der Färbeindices anhand der
 - a) Darstellung der Mittelwerte

Die einzelnen Mittelwerte, die - wie in Kapitel IV S.22 beschrieben - errechnet wurden, ergeben nach ihrer jeweiligen Verbindung die in Abb.3-8 gezeigten Kurven.

Die Kurvenverläufe lassen vermuten, daß keine einheitliche Kurreaktion der oben genannten Blutbestandteile zu den verschiedenen Jahreszeiten (Herbst - Frühjahr) stattfindet, weil z.B. die Abbildung 3 (Erythrozyten der Herbstgruppe) gegenüber Abbildung 4 (Erythrozyten der Frühjahrsgruppe) folgende gegenläufige Tendenzen aufweisen:

fallend, steigend, steigend, fallend -
fallend, fallend, fallend, steigend.

Dieses Ergebnis kann aber noch nicht befrie-

digen, so daß im folgenden mit Hilfe verschiedener Vergleichssystematiken versucht werden soll, zu differenzierteren Aussagen zu gelangen.

b) Darstellung des WILCOXON Tests

Der WILCOXON Test als Gruppentest (Vergleich der Werte der 1.Untersuchung der Herbstgruppe mit den Werten der 1.Untersuchung der Frühjahrsgruppe; vgl. S.26 und Tab.I-IV S.28) weist nach, daß in der Mehrzahl der Fälle (11 von 16) keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Ausgangswerten zwischen Herbst- und Frühjahrsgruppe bestehen. D.h., daß die Ausgangswerte der Erythrozyten, des Hämoglobins und der Färbeindices weitgehend gleich verteilt sind.

Dies ist auch aus den Strichverteilungsdiagrammen (s.S.25 und Abb.9-16) zu ersehen.

Eine andere Möglichkeit, die Ergebnisse der 1.Untersuchung aufzuschlüsseln, bietet folgender Test:

c) Darstellung des Tests nach KRUSKAL und WALLIS

Der Test nach KRUSKAL und WALLIS (s.S.29), der die Werte der Erythrozyten, des Hämoglobins und der Färbeindices der 1.Untersuchung in Abhängigkeit von den Diagnosen vergleicht, zeigt ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle

(7 von 8) keine statistisch signifikanten Unterschiede (s.Tab. V S.32)

Die Folgerung aus diesem Ergebnis ist, daß weder die Erythrozyten noch das Hämoglobin noch der daraus errechnete Färbeindex in den Ausgangswerten Unterschiede in Bezug auf die verschiedenen Diagnosen aufweisen.

d) Darstellung des FRIEDMANN Tests

Der FRIEDMANN Test (vgl. S.33 u. Tab.VI S.35), der die Unterschiede der Erythrozyten, des Hämoglobins und der Färbeindices zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten herausarbeiten soll, weist für die Herbst.- und Frühjahrsgruppe ein differenzierteres Ergebnis auf.

Er läßt eine eindeutige Abweichung der Erythrozyten bei Asthmatikern (A) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P < 1\%$ sowohl in der Herbstgruppe als auch in der Frühjahrsgruppe erkennen. Das heißt, daß mit großer Wahrscheinlichkeit sowohl in der Frühjahrs.- als auch in der Herbstgruppe der Asthmatiker zwischen den Untersuchungen zahlenmäßige Veränderungen der Erythrozyten stattgefunden haben müssen. Welcher Art diese Veränderungen sind, Anwachsen oder Fallen der Erythrozyten, kann anhand dieses Tests allerdings nicht ent-
schieden

den werden. Dazu bedarf es der Zuhilfenahme der Mittelwertskurven. Wie aber schon oben erwähnt (vgl. S.36 u. Abb.3+4) verlaufen die Mittelwertskurven der vier verschiedenen Diagnosen innerhalb einer Untersuchungsgruppe (Herbst oder Frühjahr) gleichgerichtet, während die entsprechenden Kurven im Vergleich Herbst gegenüber Frühjahr einen entgegengesetzten Verlauf nehmen.

Zu bemerken ist, daß, wie aus den Darstellungen der Mittelwerte (Abb.3+4) zu ersehen ist, die Ausgangswerte in der Zahl der Erythrozyten der Frühjahrsgruppe höher liegen als die Zahl der Erythrozyten der Herbstgruppe. Daraus kann man folgenden Schluß ziehen:

Am Wohnort bildet sich im Laufe des Winters durch Behinderung der Atmung z.B. bei Asthmatikern eine Polyglobulie aus. Im Nordseeklima kommt es durch die Reinheit der Luft zu einer Normalisierung der Atemfunktion, dadurch zu einem verbesserten Gasaustausch und somit zu einer Reduzierung der Polyglobulie. Auch tritt eine Verbesserung des Bronchospasmus ein.

Bei den Diagnosen Neurodermitis (N), Asthma bronchiale + Neurodermitis (A + N) und chronischer Bronchitis (B) sind dagegen die Änderungen mit einer einheitlichen Wahrschein-

lichkeit nicht festzustellen ($P < 1\%$ bis nicht signifikant).

Veränderungen des Hämoglobins sind im Herbst bei allen Diagnosen außer bei chronischen Bronchitikern mit über 99%iger Sicherheit aufgetreten. Dagegen kommt diese Eindeutigkeit im Frühjahr nicht so klar zum Vorschein (vgl. Tab.VI S.35).

Die Deutung der Ergebnisse des 'Färbeindex' nach dem FRIEDMANN Test führt sowohl bei der Herbst.- als auch bei der Frühjahrsuntersuchung bei je zwei Diagnosen zu einer Veränderung die mit mindestens 99%iger Sicherheit statistisch nachgewiesen werden kann, während sich die anderen Veränderungen nur mit weniger als 95%iger Sicherheit ergeben (vgl. Tab. VI S.35). Auffällig ist allerdings, daß die Veränderungen des 'Färbeindex' bei den verschiedenen Diagnosen im Herbst gegenüber denen im Frühjahr umgekehrt sind: Die Werte, die sich im Herbst mit mehr als 99% Sicherheit nachweisen lassen, ergeben sich bei der Frühjahrsuntersuchung mit weniger als 95% Sicherheit, et vice versa.

2. Deutung der Ergebnisse der eosinophilen Granulozyten anhand der

a) Darstellung der Mittelwerte

Der von SCHULTZE (1958) vertretenen These, daß innerhalb der ersten Kurtage bei den meisten Patienten ein Eosinophilensturz eintrete, kann ich auf Grund der Ergebnisse meiner Untersuchungen nicht ohne Einschränkung folgen.

Die gefundenen Ergebnisse lassen lediglich bei Neurodermitikern (N) und bei Kindern mit der Diagnose Asthma bronchiale + Neurodermitis (A + N) innerhalb der Herbstuntersuchung sowie bei Asthmatikern (A) der Frühjahrsuntersuchung einen deutlichen Eosinophilensturz erkennen. Zudem fällt auf, daß die Diagnosen, die im Herbst einen Eosinophilensturz zu verzeichnen haben, nicht mit der Diagnose der Frühjahrsgruppe übereinstimmen. Außerdem ist zu bemerken, daß die Kurven, aus denen im Herbst z.B. ein Eosinophilensturz zu ersehen ist, im Frühjahr in den ersten Kurtagen einen Anstieg der Eosinophilenzahl aufweisen. Entsprechend verhält sich die Kurve, die im Frühjahr gefallen war.

b) Darstellung des FRIEDMANN Tests

Der in Kapitel 2a s.o. beschriebene Eosinophilensturz wird durch die Ergebnisse des

FRIEDMANN Tests (Tab.VI S.35) erhärtet. Sie besagen, daß in den entsprechenden Diagnosen (Neurodermitis und Asthma bronchiale + Neurodermitis der Herbstgruppe sowie Asthma der Frühjahrsgruppe) Veränderungen in der Zahl der Eosinophilen mit mehr als 95%iger Sicherheit stattgefunden haben.

Wie weiter aus Tabelle VI (S.35) zu ersehen ist, treten ebenfalls signifikante Veränderungen in der Zahl der eosinophilen Granulozyten bei der Diagnose Asthma bronchiale der Herbstgruppe und bei der Diagnose Asthma bronchiale + Neurodermitis der Frühjahrsgruppe auf.

Somit wäre der von PARADE, SAITO, HOKARI, WIEDEMANN, OTT, SCHMIDT-KESSEN und PLEHN vertretenen Meinung zuzustimmen, daß zwar Schwankungen in der Zahl der eosinophilen Granulozyten gefunden werden, aber keine gesetzmäßigen Veränderungen (s.S. 15 u.16).

VI. Zusammenfassung

Die Veränderungen der Erythrozyten, des Hämoglobins, des Färbeindex' und der eosinophilen Granulozyten wurden in eigenen Untersuchungen an 50 Kindern vom 14.9.1968 bis 9.10.1968 und an 56 Kindern in der Zeit vom 15.2.1969 bis zum 24.3.1969 auf der Nordseeinsel Norderney in einem Abstand von genau 6 Tagen untersucht.

Das Ergebnis dieser Arbeit zeigt deutlich, wie vermutet, einen erheblichen Einfluß der Jahreszeiten mit ihren unterschiedlichen Reizen auf das Blutbild, was an den konträren Verläufen der Mittelwertskurven der Erythrozyten, des Hämoglobins und der eosinophilen Granulozyten offenkundig wird (Abb.1-8).

Aus Abbildung 1 u. 2 geht hervor, daß die Zahl der eosinophilen Granulozyten der Diagnose Asthma bronchiale + Neurodermitis sowohl im Frühjahr als auch im Herbst im Niveau am höchsten liegen, die der Gruppe der Bronchitiker am niedrigsten. Bemerkenswert ist der Anstieg der Eosinophilen der Gruppe der Asthmatiker im Herbst, denn die Inhalationsallergene - z.B. in Form von Pollen - fallen im Herbst aus.

Die Vermutung eines Eosinophilensturzes in den ersten Tagen eines Kuraufenthaltes an der Nordsee kann als statistisch signifikant im Herbst nur bei Neurodermitikern und bei Kindern mit der Diagnose Asthma bronchiale + Neurodermitis nachgewiesen werden, im Frühjahr jedoch nur bei Asthmatikern, woraus zu schließen ist, daß ein Eosinophilensturz zum Teil vorhanden ist, jedoch nicht regelmäßig auftritt.

VII. Literaturverzeichnis

- AMELUNG, W.: Das Klima als Heilfaktor
Wien.med.Wschr. 104, 233-236 (1954)
- BENOS, S.: Contribution à l'étude de l'action de
l'histamine
Arnette, Paris 1954
- BRACHER, M.: Über Veränderungen des roten Blutbildes
im Nordseeklima
Med.Verw. 29, 379-392 (1929)
- BÜCHNER, F.: Spezielle Pathologie
4.Aufl. München, Berlin: Urban & Schwarzenberg 1965, S.125
- DAUGHADAY, W.H.: Binding of Corticosteroids by
plasma proteins
J.clin.Invest. 37, 511-518 (1958)
- DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen
6.Aufl. Basel 1960, S.124-127
- ELLINGER, F.: Die Histaminhypothese der biologischen
Strahlenwirkungen
Schweiz.med.Wschr. 81, 61-65 (1951)
- FLACH, E.: in: Linkes Meteorologisches Taschenbuch
Hrsg. v. F. BAUR Neuausg. Bd.3
Leipzig: Allg.Verlagsges. 1957, S.178,271
- GOETERS, W.: Die sozialhygienische Bedeutung der
Seebäder
Öff.Gesundh.-Dienst 14, 85-90 (1952)

- GOETERS, W.: Meeresheilkunde (Thalassotherapie)
in: Deutscher Bäderkalender 1954,
Hrsg. Deutscher Bäderverband e.V. Bonn
- GORDON, M.L.: An immediate response of the demedulla-
ted adrenal gland to stress
Endocrinology 47, 13-18 (1950)
- HAEBERLIN, C.: Einwirkung des Seeklimas auf die
Blutbildung
Med.Klin. 11, 82 (1910)
- HEILMEYER, L.: Lehrbuch der inneren Medizin
2.Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg:
Springer 1961, S.382
- HELLPACH, W.: Mensch und Volk der Großstadt
Stuttgart: Enke 1952, S.44-50
- HENDERSON, L.J.: zitiert in: STURM, A.: Grundbegriffe
der Inneren Medizin und Neurologie
12.Aufl. Stuttgart: Fischer 1968, S.91
- HESSE, F.: Die Wirkungsfaktoren des Seeaufenthaltes
Angew.Bäder-u.Klimaheilk. 2, 24-27 (1955)
- HOFF, F. u. HOMANN, E.: Zur Frage des Einflusses von
Vitamin D und Epithelkörperhormon auf
den Kalkhaushalt
Z.ges.exp.Med. 74, 258-273 (1930)
- HOKARI, K.: Die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
in: AMELUNG, W. u. EVERS, A. (Hrsg.):
Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde
Stuttgart: Schattauer 1962, S.277

- KLEIHAUER, E.: Beurteilung hämatologischer Befunde
in: OPITZ, H. u. SCHMITZ, F. (Hrsg.):
Handbuch der Kinderheilkunde
VI.Bd. Berlin, Heidelberg, New York:
Springer 1967, S.678
- KRESS, H., Frhr.v.: Taschenbuch der medizinisch-
klinischen Diagnostik
68.Aufl. München: Bergmann 1962, S.445
- KÜHNAU, J.: Balneophysiologie des Wasserhaushaltes
Angew.Bäder-u.Klimaheilk. 3, 39-44 (1956)
- KÜHNAU, J.: Chemische Wirkung der Badekur
in: AMELUNG, W. u. EVERS, A. (Hrsg.):
Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde
Stuttgart: Schattauer 1962, S.229
- LEHNER, E.: Kälteurticaria
Klin.Wschr. 8, 306 (1929)
- LEWIS, T.: The blood vessels of the human skin and
their responses
London: Shaw & Sons 1927
- LOTZ, R.: Wirkungen des infraroten Spektrums
in: AMELUNG, W. u. EVERS, A. (Hrsg.):
Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde
Stuttgart: Schattauer 1962, S.530
- MENGER, W.: Beurteilung der Erfolgsaussichten heil-
klimatischer Kuren bei Kindern an der
Nordsee auf Grund katamnestischer
Erhebungen
Heilbad u. Kurort H.9 (1961)

- MENGER, W.: Ärztlicher Jahresbericht 1964 des
Kinderkrankenhauses Seehospiz
"Kaiserin Friedrich", Norderney
- MENGER, W.: Klimatische Einflüsse bei Kinderkuren
an der Nordsee
Gesundheitsfürsorge-Gesundheitsvorsorge
18, 1 u. 6 (1968)
- MIELKE, U. u. SCHAFER, K.P.: Moorbadekur und Neben-
nierenrindenfunktion
Angew.Bäder-u.Klimaheilk. 6, 66-71 (1959)
- NASMYTH, P.A.: The effects of histamine and anti-
histamines on the acid content of rat's
adrenal glands
J.Physiol. 112, 215-222 (1951)
- OPITZ, H. u. SCHMITZ, F. (Hrsg.): Handbuch der
Kinderheilkunde
VI.Bd. Berlin, Heidelberg, New York:
Springer 1967, S.741
- OTT, V.R.: Die Sauna. Ihre Geschichte - die Grund-
lagen ihrer Wirkung - ihre Anwendung
zur Prophylaxe und Therapie
Basel: Schwabe 1948
- PAP, L., de: Zur Frage der Stimulierung der Neben-
nierenrinde bei Bäderbehandlung
Angew.Bäder-u.Klimaheilk. 2, 106-111 (1955)
- PARADE, G.W.: Über das Schlenz-Bad
Ther.d.Gegenwart 92, 161-165 (1953)

- PFANZAGL, J.: Allgemeine Methodenlehre der Statististik II
3.Aufl. Berlin: de Gruyter 1968
- REIN, H. u. SCHNEIDER, M.: Physiologie des Menschen
Berlin, Göttingen, Heidelberg:
Springer 1964, S.34f
- SAITO, K.; ASADA, M. u. IMAMURA, T.: Die Hypophysen-
Nebennierenrinden-Achse
in: AMELUNG, W. u. EVERS, A. (Hrsg.):
Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde
Stuttgart: Schattauer 1962, S.277
- SALOMONSEN: zitiert in: PALITZSCH, D.: Systematik
der prakt. Pädiatrie für Ärzte u. Studenten
Stuttgart: Thieme 1968, S.263
- SCHMID, J. u. FELLINGER, K.: Therapeutische und
pathogenetische Fragen um das Rheuma-
problem
Med.Klin. 48, 949-954 (1953)
- SCHMIDT-KESSEN, W.; FINKELDE, H.; HARRAS, H. u.
HUBER, G.: Die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
in: AMELUNG, W. u. EVERS, A. (Hrsg.):
Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde
Stuttgart: Schattauer 1962, S.277
- SCHULTEN, H.: Lehrbuch der klin. Hämatologie
Stuttgart: Thieme 1953, S.298

- SCHULTZE, E.G.: Thalassotherapie in der Pädiatrie
Ther.d.Gegenwart 97, 28off (1958)
- SCHULTZE, E.G.: Die Behandlung des kindlichen Asthmas
an der Nordsee
Angew.Bäder-u.Klimaheilk. 7, 675-683 (1960)
- SCHULTZE, E.G.: Einfluß des Meeresküstenklimas
in: AMELUNG, W. u. EVERS, A. (Hrsg.):
Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde
Stuttgart: Schattauer 1962, S.691
- STOUGHTON, R.B.: Eosinophil attracting substances
(Eosinotaxin) extracted from human
epidermis
J.invest.Derm. 31, 59-61 (1958)
- STURM, A.: Grundbegriffe der Inneren Medizin und
Neurologie
12.Aufl. Stuttgart: Fischer 1968
- VOGT, H. u. AMELUNG, W.: Einführung in die Balneologie
und med. Klimatologie
2.Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg:
Springer 1952
- WATZKA, M.: Kurzlehrbuch der Histologie und mikros-
kopischen Anatomie des Menschen
3.Aufl. Stuttgart: Schattauer 1964
- WELS, P.: Pharmakologische Probleme der Helio-
therapie
Strahlenther. 86, 8-33 (1951)

- WELE, E. u. AMANN, R.: Zur Physiologie der Mastzellen
als Träger des Heparins und Histamins
Klin.Wschr. 34, 624-629 (1956)
- WIEDEMANN, E.: Zur hormonalen Wirkung der physikalisch-
balneologischen Behandlungen
Angew.Bäder-u.Klimaheilk. 6, 261-278 (1959)
- WOLFF, E.: Verhalten des roten Blutes unter dem
Einfluß des Ostseeklimas
Med.Diss.Rostock 1931

Die vorliegende Arbeit geht auf eine Anregung von Professor Dr. med. W. Menger zurück.

In statistischen Fragen wandte ich mich an Professor Dr. Dr. S. Koller, Direktor des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation und an Herrn Oberassistent Professor Dr. L. Horbach, welchem ich für die bereitwillige Unterstützung und Beratung ganz besonders danken möchte.

Lebenslauf

Am 14.Nov.1943 wurde ich - Inge Bise - als zweite Tochter des Ingenieurs Richard Bise und seiner Ehefrau Gisela, geb. Vogler, in Bad Kreuznach geboren.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule, von 1954 bis 1957 das Staatl. Gymnasium und von 1957 bis 1961 die Staatl. Lina Hilger-Schule in Bad Kreuznach.

Ab 1961 war ich Schülerin der Frauenlobschule in Mainz, wo ich 1964 die Hochschulreife erwarb.

Im Sommersemester 1964 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität in Mainz, wo ich 1967 die ärztliche Vorprüfung und am 2.7.1970 die ärztliche Prüfung bestand.

